This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

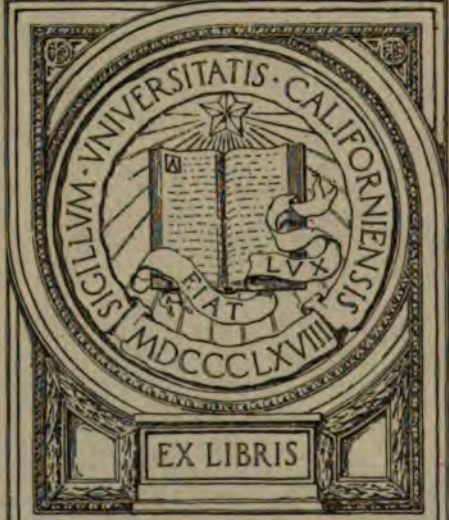
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

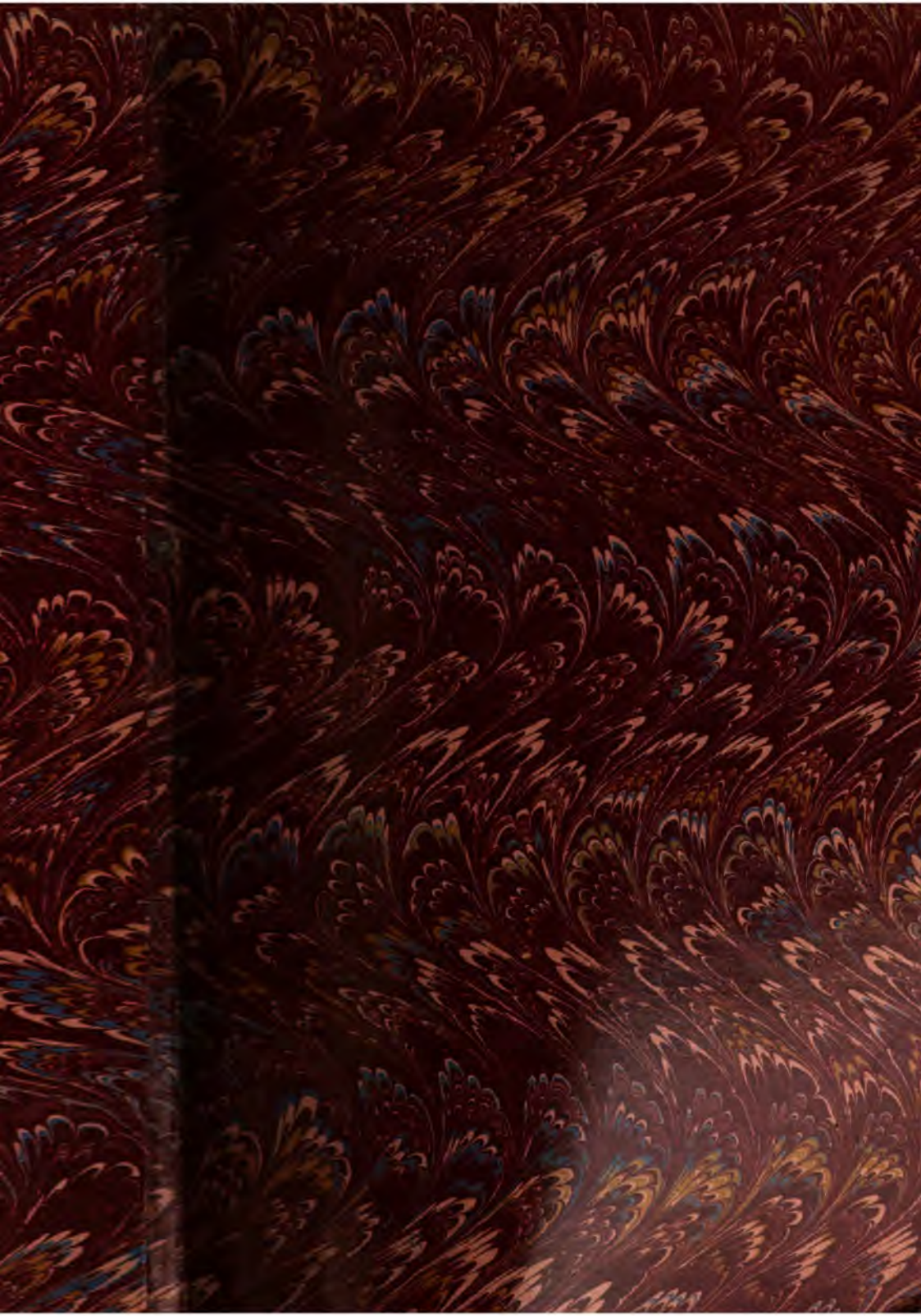
Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 745 873

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



EX LIBRIS



123

DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

KLINISCHE MEDICIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. AUFRECHT IN MAGDEBURG, PROF. BAUER IN MÜNCHEN, PROF. BÄUMLER IN FREIBURG, PROF. BIRCH-HIRSCHFELD IN LEIPZIG, PROF. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. CURSCHMANN IN LEIPZIG, PROF. EBSTEIN IN GÖTTINGEN, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH, PROF. ERB IN HEIDELBERG, DR. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. v. GERHARDT IN BERLIN, PROF. HELLER IN KIEL, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. v. JAKSCH IN PRAG, PROF. v. JÜRGENSEN IN TÜBINGEN, PROF. KAST IN BRESLAU, PROF. KÉTLI IN BUDAPEST, PROF. KREHL IN JENA, PROF. KUSSMAUL IN HEIDELBERG, PROF. LEICHTENSTERN IN KÖLN, PROF. v. LEUBE IN WÜRZBURG, PROF. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. v. LIEBERMEISTER IN TÜBINGEN, PROF. LITTEN IN BERLIN, PROF. MANNKOPFF IN MARBURG, DR. G. MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. MORITZ IN MÜNCHEN, PROF. MOSLER IN GREIFSWALD, PROF. F. MÜLLER IN BASEL, PROF. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. v. NOORDEN IN FRANKFURT A. M., PROF. NOTHNAGEL IN WIEN, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. PRIBRAM IN PRAG, PROF. PURJESZ IN KLAUSENBURG, PROF. QUINCKE IN KIEL, PROF. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. ROSENSTEIN IN LEIDEN, PROF. RUMPF IN HAMBURG, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SENATOR IN BERLIN, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. v. STRÜMPELL IN ERLANGEN, PROF. TH. THIERFELDER IN ROSTOCK, PROF. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. THOMAS IN FREIBURG, PROF. UNVERRICHT IN MAGDEBURG, PROF. VIERORDT IN HEIDELBERG, DR. H. WEBER IN LONDON, PROF. TH. WEBER IN HALLE, PROF. WEIL IN WIESBADEN UND PROF. v. ZIEMSSEN IN MÜNCHEN.

REDIGIRT

VON

DR. H. v. ZIEMSSEN, PROF. DER MEDICINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN.

UND

DR. F. MORITZ, PROF. DER MEDICINISCHEN POLIKLINIK IN MÜNCHEN.

DREIUNDSECHZIGSTER BAND.

MIT 3 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 7 TAFELN.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1899.

UNIV OF CALIF
MEDICAL SCHOOL

Inhalt des dreiundsechzigsten Bandes.

Erstes und Zweites (Doppel-) Heft

ausgegeben am 30. Mai 1899.

Seite

I. Zur Kenntniss des sogenannten Endothelkrebses der Pleura und der Mucormykosen im menschlichen Respirationsapparate. Aus der medicinischen Klinik zu Königsberg (Director: Prof. Dr. Lichtheim). (Nach einem am 31. Mai 1897 im Vereine für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg gehaltenen Vortrage.) Von Dr. Max Podack, weiland Privatdocent und Assistenzarzt. (Mit Tafel I.) 1

II. Die Diazoreactionen des Harns. Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Freiburg i. B. (Geheimrath Bäumler). Von Dr. P. Clemens, I. Assistenten der med. Klinik und Privatdocenten . 74

III. Ueber die Ausscheidung des Methylenblaus durch die Nieren. Von Friedrich Müller, approb. Arzt in Freiburg i. B. (Mit 3 Curven.) 130

IV. Das latente Fieber bei der chronischen Tuberkulose. Aus der medicinischen Klinik des Prof. Maragliano in Genua. Von Dr. Stefano Mircoli, Assistenten 172

V. Spontane Gangrän bei einem Kinde auf Grund einer Gefässerkrankung. Aus der Universitätsklinik zu Leipzig. (Director: Medicinalrath Prof. Dr. Soltmann.) Von Dr. Goebel. (Mit Tafel II.) . . 184

VI. Ueber zwei Fälle von Tetanie. (Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Dr. J. Bauer.) Von Dr. Fritz Ast, ehemal. Assistenzarzt 193

VII. Besprechungen.

1. M. Verworn, Beiträge zur Physiologie des Centralnervensystems. (L. Krehl-Jena) 209
2. H. Quincke und G. Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber. (M. Matthes, Jena) 209
3. Meinhard Pfaundler, Ueber Magencapacität und Gastrectasie im Kindesalter. (Hecker-München) 211
4. Martius, Pathogenese innerer Krankheiten, nach Vorlesungen für Studirende und Aerzte. (Moritz) 212

Ausstellung für Krankenpflege 215

An die Mitarbeiter des Archivs 216

Drittes und Viertes (Doppel-) Heft

ausgegeben am 7. Juli 1899.

VIII. Beiträge zur klinischen Geschichte der Endocarditis ulcerosa maligna. Von Wilhelm Ebstein in Göttingen. (Mit Tafel III) . 217

IX. Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. Aus der medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Professor Dr. Curschmann in Leipzig. Von Dr. Max Freudweiler aus Zürich. (Mit Tafel IV—VII) 266

893.

Seite

X. Die im Verlaufe der Masern auftetenden Ohrenkrankheiten. Von Dr. Rudolf Heymann in Leipzig 336
XI. Ein Beitrag zur Filixvergiftung. Aus der medicin. Klinik des Prof. R. v. Jaksch. Von Dr. Karl Walko, Assistent 348
XII. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Magendivertikel. Aus dem allgemeinen Krankenhause in Nürnberg. Von Dr. med. Georg Zahn, Assistenzarzt der medicinischen Abtheilung 359
XIII. Ueber den Stoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium überhaupt (mit Berücksichtigung des Einflusses von Schilddrüsentabletten). Aus der medicinischen Klinik des Prof. Kraus in Graz. Von den klinischen Assistenten Dr. Theodor Pfeiffer und Dr. Wilhelm Scholz 368
XIV. Besprechungen.
1. J. Mannaberg, Die Malariakrankheiten. (H. Rieder-München) 423
2. Kunkel, Handbuch der chronischen Toxikologie. (Heinz-Erlangen 425

Fünftes und Sechstes (Doppel-) Heft
ausgegeben am 18. August 1899.

XV. Beiträge zur Kenntniss der Entstehung, des Vorkommens und der Bedeutung „eosinophiler" Zellen, mit besonderer Berücksichtigung des Sputums. Aus der medic. Klinik des Herrn Prof. R. v. Jaksch. Von Dr. Emil Fuchs, Externarzt 427
XVI. Die eosinophile Bronchitis. Aus der medic. Universitätspoliklinik zu Leipzig (Geheimrath F. A. Hoffmann). Von Dr. W. Teichmüller 444
XVII. Zur Pathologie des Echinococcus alveolaris (multilocularis) der Leber (Symptomatologie und klinische Diagnose). Von Docent Dr. Adolf Posselt, Assistent der medic. Klinik des Herrn Prof. v. Rokitansky in Innsbruck 457
XVIII. Die alimentäre Glykosurie und ihre Beziehungen zu Pancreasaffectionen. Aus dem allgemeinen Krankenhause Hamburg-St. Georg. (Abtheilung: Oberarzt Dr. Jollasse.) Von Dr. med. Erich Wille, Assistenzarzt 546
XIX. Zur Symptomatologie und klinischen Diagnose des primären Lungenkrebses. Aus der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Chalottenburg (dirigirender Arzt: Professor Dr. Grawitz). Von Dr. Herrmann, Assistenzarzt am Krankenhaus 583
XX. Ueber die Herkunft der Oxalsäure im Harn. (Aus dem med.-klin Institutzu München.) Von Felix Lommel 599
XXI. Ueber die alimentäre Pentosurie der Diabetiker. Von Prof. Dr. R. v. Jaksch, Prag 612
XXII. Kleinere Mittheilungen.
1. Pylorusstenose mit eingekeilten oder eingenarbten Kirschen- und Mispelsteinen. Von Dr. med. August Richter, Specialarzt für Magen- und Darmkrankheiten in Münster i. Westfalen . . 633
2. Jodnatrium und Jodkalium als Heilmittel bei Blutungen. Von Adam Chelmonski, Primararzt am Hospital zum „Kindlein Jesu" in Warschau 635

I.

Zur Kenntniss des sogenannten Endothelkrebses der Pleura und der Mucormykosen im menschlichen Respirationsapparate.

Aus der medicinischen Klinik zu Königsberg (Director: Prof. Dr. Lichtheim).

(Nach einem am 31. Mai 1897 im Vereine für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg gehaltenen Vortrage.)

Von

Dr. Max Podack,

weiland Privatdocent und Assistenzarzt.[1])

(Mit Tafel I.)

I.

Nachdem bereits Rokitansky einen primären Faser- und Medullarkrebs der Pleura in der Form einer flächenhaften Degeneration der Costalpleura zu einer über die Costalwand gleichsam hingegossenen, ungleichförmig dicken, höckerig unebenen, an der Peripherie in strangförmige Fortsätze auslaufenden, derben, einer schwieligen Pseudomembran vergleichbarer Masse, welche sich zuweilen in den Lungenhilus und von diesem aus in die Tiefe als krebsige Entartung der Bronchialwände fortsetzt, geschildert hatte, gab Wagner die erste genaue makroskopische und mikroskopische Beschreibung einer Pleuraaffection, die er mit Rücksicht auf die klinischen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen als Endothelkrebs der Pleura bezeichnete. In der Folgezeit, die eine ganze Reihe von einschlägigen casuistischen Beobachtungen

1) Der Autor, welcher im Februar v. J. aus voller Arbeitsfreudigkeit und Schaffenskraft vom Tode abberufen wurde, hinterliess ausser mehreren unvollendeten Arbeiten den folgenden Aufsatz, den ich — abgesehen von einigen unwesentlichen stilistischen Correcturen — unverändert dem Druck übergebe. Im Manuskripte fehlen die Maasse der Vegetationsformen des beschriebenen Mucor. Dieselben hätten sich aus den unbezeichneten Präparaten nur mit grosser Mühe ergänzen lassen. Es schien mir dies überflüssig, da auch so ein Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose des Mucor corymbifer nicht möglich ist. Lichtheim.

brachte, wurde man an der Geschwulstnatur dieser Affection etwas irre, und es war besonders Neelsen, der auf der Basis sorgfältiger pathologisch-anatomischer Untersuchungen zu dem überraschenden Resultate kam, dass es sich beim sogenannten Endothelkrebs der Pleura nicht um eine echte Geschwulst, sondern eher um eine sogenannte Infectionsgeschwulst handle, eine Anschauung, die sowohl unter den Pathologen als auch unter den Klinikern bis auf den heutigen Tag zahlreiche Anhänger gefunden hat. Erst neuerdings hat man sich wiederum, und zwar besonders von pathologisch-anatomischer Seite, mit aller Entschiedenheit für die Geschwulstnatur dieser Affection ausgesprochen.

Wenn wir nun im Folgenden zwei Fälle von sogenanntem primärem Endothelkrebs der Pleura mittheilen, die in den Jahren 1894 und 1896 in der medicinischen Klinik zu Königsberg zur Beobachtung gekommen sind, so thun wir es nicht allein, um das noch immer, speciell in klinischer Beziehung, recht dürftige Beobachtungsmaterial zu vermehren, sondern auch, weil wir in diesen Fällen ein paar Befunde erheben konnten, die geeignet erscheinen, unsere Kenntnisse von dieser eigenthümlichen Affection sowohl in pathologisch-anatomischer als auch in klinischer Hinsicht in etwas zu vertiefen, im Besonderen die noch immer nicht allgemein acceptirte Anschauung von der Geschwulstnatur derselben noch mehr zu befestigen.

Fall I. Am 6. September 1894 wurde der 39jährige Kutscher Ludwig K. aus Ponarth, Kreis Königsberg, in die Klinik aufgenommen. **Anamnese.** Woran die Eltern und ein Bruder gestorben sind, weiss K. nicht. Zwei Geschwister sind gesund. K. hat keine Kinderkrankheiten gehabt. In den letzten Jahren hat K. an Appetitlosigkeit, Aufstossen und Stuhlverstopfung gelitten. Anfang Juli 1894 stellte sich bei K. eine leichte Kurzathmigkeit ein. Er musste während der Arbeit öfters ausruhen. Auch fiel ihm auf, dass er des Morgens beim Erwachen stark schwitzte. Seitdem hat die Kurzathmigkeit allmählich zugenommen. Anfang August war sie bereits so stark, dass K. nach wenigen Schritten immer stehen bleiben und nach Luft ringen musste. K. musste seitdem dauernd das Bett hüten. Von Seiten der übrigen Organe sind keine Erscheinungen aufgetreten. Starker Potus. Keine venerische Affection.

Status. K. ist ein grosser Mann von mässig gutem Ernährungszustande. Starker Knochenbau, gute Muskulatur, mässiges Fettpolster. Haut im Gesicht und an den Händen bräunlich pigmentirt, am übrigen Körper etwas blass, normal warm (37,6 ° C.) und feucht, die sichtbaren Schleimhäute sind ebenfalls auffallend blass. Keine Cyanose, kein Oedem. Keine abnormen Lymphdrüsenanschwellungen. Zunge feucht, etwas belegt. Die linke Brusthälfte erscheint vorn und hinten stark ausgedehnt, ihre Intercostalräume sind fast ganz verstrichen und beim Athmen bleibt sie stark zurück. Mässige Dyspnoe, ca. 30 Respirationen pro Minute.

Lungen. Vorn. Percussion: Links Schall in der Fossa supra- und infraclavicularis etwas verkürzt und tympanitisch. Im II. Intercostalraum beginnt eine nach unten rasch an Intensität zunehmende Dämpfung, die nach unten bis zum Rippenpfeilerrande, nach rechts bis zur Sternalmitte reicht. Rechts Schall normal, Grenze VI. C. in der Mammillarlinie. Auscultation: Links in der Fossa supra- und infraclavicularis etwas abgeschwächtes und über den unteren Partien fast gänzlich aufgehobenes Vesiculärathmen. Rechts normales Vesiculärathmen. Hinten. Percussion: Links Schall in der Fossa supraspinata stark verkürzt und tympanitisch. An der Spina scapulae beginnt eine nach unten rasch an Intensität zunehmende Dämpfung. Rechts Schall normal, Grenze XI. Brustwirbel. Auscultation: Links in der Fossa supraspinata stark abgeschwächtes Vesiculärathmen, über den unteren Partien fast gänzlich aufgehobenes Athemgeräusch. Rechts normales Vesiculärathmen. Der Pectoralfremitus ist links in den oberen Partien stark abgeschwächt, in den unteren fast gänzlich aufgehoben, rechts normal. K. hustet etwas und expectorirt ein spärliches schleimiges Sputum. Herz. Spitzenstoss nicht deutlich wahrnehmbar. Die Dämpfung reicht nach rechts bis zum rechten Sternalrande, nach links geht sie in die Dämpfung über der linken Thoraxseite über. Die Töne sind mässig laut, rein und normal accentuirt. Der Puls ist sehr frequent (124 pro Minute), regelmässig, die Radialarterien von normaler Spannung. Abdomen normal gewölbt, nicht gespannt, nirgends druckempfindlich. Leber und Milz nicht palpabel, die Dämpfungsfigur der Leber ist von normaler Grösse, die der Milz geht in die Dämpfung über der linken Thoraxseite über. Stuhl normal. Urin: spec. Gewicht 1027, kein Eiweiss, kein Zucker. Ordo: 4,0 gr Natr. salicyl. pro die.

Krankheitsverlauf. Am 8. September wurden aus der linken Pleurahöhle durch Punction (IX. Intercostalraum, hintere Axillarlinie) und Aspiration 3,5 l einer mässig hämorrhagischen Flüssigkeit entleert. K. fühlte sich hierdurch ausserordentlich erleichtert. Beim Stehen schied sich in der Flüssigkeit ein massiges, blutiges Sediment aus, in dem neben zahlreichen rothen Blutkörperchen spärliche weisse Blutkörperchen und spärliche, die weissen Blutzellen im Durchmesser um das Drei- und Vierfache übertreffende Zellen mit einer oder mehreren grossen Vacuolen und kleinen Fetttröpfchen nachgewiesen wurden. Diese Zellen hingen vielfach zu grösseren und kleineren Conglomeraten zusammen.

Temperatur 38,2 ° C. Puls 106. 10. September Temperatur 37,8 ° C. Puls 102. 11. September Temperatur 37,6 ° C. Puls 98. 18. September Temperatur 37,7 ° C. Puls 110.

19. September. 2. Punction. Entleerung von 2,0 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,0 ° C. Puls 106. 22. September Temperatur 37,6 ° C. Puls 112. 25. September Temperatur 39,0° C. Puls 106. 26. September Temperatur 28,8° C. Puls 98.

27. September. 3. Punction. Entleerung von 3,5 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,8 ° C. Puls 116. 28. September Temperatur 37,8 ° C. Puls 102. 1. October Temperatur 37,7 ° C. Puls 106. 2. October Temperatur 37,6 ° C. Puls 100.

3. October. K. ist stark dyspnoisch und muss mit hochgelagertem

Oberkörper im Bette liegen. Die linke Brusthälfte ist vorn und hinten mässig stark gedehnt, ihre Intercostalräume sind fast ganz verstrichen, und sie bleibt bei der Athmung stark zurück. In der Gegend der Punctionsstellen fühlt man unter der Haut ein paar ca. kleinerbsengrosse, harte, wenig druckempfindliche, gut verschiebliche Knötchen. Die Herztöne sind am besten über dem unteren Sternalabschnitte und über der Dämpfung rechts von demselben zu hören. 4. Punction. Entleerung von 3,5 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Die Herzdämpfung rückte dabei bis zum rechten Sternalrande zurück. Gleich darauf bekam K. einen rasch vorübergehenden Anfall von leichten, krampfartigen Schmerzen in der Herzgegend. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,0° C. Puls 112. 7. October Temperatur 37,7 ° C. Puls 106. 8. October Temperatur 38,0 ° C. Puls 110.

9. October Temperatur 38,6 ° C. Puls 126. Die Dämpfung über der linken Brustseite ist im Ganzen etwas intensiver, in den oberen Partien reicht sie bis zur Mitte des Sternums. Das Athemgeräusch ist in den oberen Partien stark abgeschwächt, in den unteren fast gänzlich aufgehoben. Der Pectoralfremitus ist in den oberen Partien stark abgeschwächt, in den unteren ganz aufgehoben. Das Herz ist wieder stärker nach rechts verdrängt, so dass seine Pulsationen im rechten IV. und V. Intercostalraum in der Parasternallinie sichtbar sind.

10. October. 5. Punction. Entleerung von 3 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 39,2 ° C. Puls 108 11. October Temperatur 37,7 ° C. Puls 102. 12. October Temperatur 37.6 ° C. Puls 118. 13 October Temperatur 37,6 ° C. Puls 126.

16. October. 6. Punction. Entleerung von 3 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,6 ° C. Puls 122. 17. October Temperatur 38,1 ° C. Puls 110. 19. October Temperatur 37,6 ° C. Puls 126.

22. October. 7. Punction. Entleerung von 3 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,3 ° C. Puls 114. 23. October Temperatur 37,6 ° C. Puls 118.

28. October. 8. Punction. Entleerung von 3,5 l einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,4 ° C. Puls 120. 30. October Temperatur 37,8 ° C. Puls 106.

2. November wurde K. in der klinischen Vorlesung vorgestellt. Leichte Cyanose des Gesichtes, leichtes Oedem der Unterextremitäten. K. ist stark dyspnoisch und muss mit hochgelagertem Oberkörper im Bette liegen. Die linke Brusthälfte erscheint vorn und hinten etwas gedehnt und gleichzeitig, speciell in der Gegend der vorderen Axillarlinie in den unteren Partien, etwas geschrumpft resp. abgeflacht. Ihre Intercostalräume sind fast ganz verstrichen und bei der Athmung bleibt sie stark zurück. An den Punctionsstellen fühlt man ziemlich dicht unter der Haut 6 ca. linsen- bis erbsengrosse, harte, wenig druckempfindliche, gut verschiebliche Knötchen. Von den grösseren Knoten wird die Haut etwas emporgehoben. Die Dämpfung über der linken Brustseite ist recht intensiv, in den oberen Partien reicht sie bis zum rechten Sternalrande. Athemgeräusch und Pectoralfremitus wie oben. Die Pulsation rechts vom Sternum ist stark, die Dämpfung rechts vom Sternum ist intensiv

und reicht bis zur Mammillarlinie. Die Herztöne sind fast nur über dieser Dämpfung zu hören. Das Abdomen ist mässig gespannt, in den oberen Partien etwas druckempfindlich. 9. Punction. Entleerung von 1 l einer ausserordentlich stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Die Herzdämpfung rückte dabei nur bis zur rechten Parasternallinie zurück. Nachfolgende Temperatursteigerung bis auf 38,1 ° C. Puls 110.

3. November 38,0 ° C. Puls 120. An diesem Tage wurden 2 l (10. Punction), am 5. November abermals 2 l (11. Punction) und am 6. November 0,8 l (12. Punction) einer fast reinblutigen Flüssigkeit entleert. Die letzten drei Male wurde, um K. das Sichaufrichten zu ersparen, vorn unten im V. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie punctirt. In der zuletzt entleerten Flüssigkeit zeigten einzelne Zellen einen deutlichen Glykogengehalt. Am 6. November starb K. Abends um $11^1/_2$ Uhr. Die letzte Temperaturmessung hatte 37,5 ° C., die letzte Pulszählung 100 ergeben. Während des Aufenthaltes in der Klinik war der Stuhlgang etwas unregelmässig, durchschnittlich erfolgte er ca. einmal am Tage. Die tägliche Urinmenge schwankte zwischen 100 und 2300 ccm und betrug im Durchschnitt etwas über 400 ccm.

Bei der intensiv hämorrhagischen Beschaffenheit des Pleuraexsudates hatte die Differentialdiagnose zwischen einer tuberkulösen Pleuritis und einer malignen Neubildung von Seiten des Brustfelles entscheiden müssen. Für die Annahme einer tuberkulösen Erkrankung ergaben sich keinerlei sichere Anhaltspunkte. Wenn auch auf das negative Resultat der Untersuchung des Exsudates auf Tuberkelbacillen kein Gewicht gelegt werden konnte, so musste doch die Diagnose einer tuberkulösen Erkrankung mit Rücksicht darauf, dass weder von Seiten der Lungen noch von Seiten der übrigen Organe irgend welche hierfür verdächtige Erscheinungen bestanden, ausserordentlich unwahrscheinlich erscheinen. Die Diagnose musste daher schon aus diesem Grunde mehr auf die einer malignen Geschwulst hinauskommen. Und in der That sprachen hierfür auch mehrere Momente. Zunächst waren die grossen, mit grossen Vacuolen und kleinen Fetttröpfchen erfüllten und vielfach zu grösseren und kleineren Conglomeraten zusammengeballten Zellen schon sehr auffallend und mussten den Verdacht erwecken, dass es sich bei K. um eine mit starker Zellenproliferation einhergehende Geschwulstbildung von Seiten des Brustfelles handle. Es kommen zwar auch bei einer intensiven exsudativen Pleuritis, speciell bei der tuberkulösen Form derselben, solche vacuolisirte und verfettete und zu Conglomeraten zusammengeballte Zellen vor, doch sind dann gewöhnlich die Verfettung und Vacuolisirung der Zellen viel weniger ausgesprochen, und zeigen auch die Zellen keine so ausgesprochene Neigung zur Bildung von grossen Zellenverbänden wie im vorliegenden Falle.

Der Verdacht, dass es sich um eine maligne Neubildung der

linken Pleura handle, wurde durch die weitere klinische Beobachtung nur bestätigt. Schon bei der ersten Entleerung des Pleuraexsudates war uns aufgefallen, dass die Verdrängungserscheinungen, die dasselbe gesetzt hatte, nur wenig zurückgingen. Während nun die Verdrängungserscheinungen in der Folgezeit im Ganzen nur wenig an Intensität zunahmen, gingen sie mit den folgenden Entleerungen immer weniger zurück, so dass schliesslich die verdrängten Organe speciell das Herz, die pathologischen Stellungen, die sie in Folge der Verdrängung eingenommen hatten, fast gar nicht mehr verliessen. Ferner war uns schon bei der ersten Entleerung aufgefallen, dass wir stark aspiriren mussten, jedenfalls stärker als bei der Entleerung von gewöhnlichen entzündlichen Exsudaten. Die Intensität der zur Entleerung nothwendigen Aspiration wurde mit den weiteren Entleerungen noch grösser. Sodann fiel uns schon nach der ersten Entleerung des Pleuraexsudates auf, dass sich dasselbe wieder rasch ansammelte. Die Schnelligkeit, mit der sich die Flüssigkeit wieder ansammelte, wurde mit den folgenden Entleerungen immer grösser, d. h. die Zwischenräume zwischen den einzelnen Punctionen wurden immer kleiner. Und schliesslich fiel uns auf, dass der Blutgehalt des Pleuraexsudates mit den Punctionen zunahm, während der Gehalt an den anderen zelligen Bestandtheilen geringer wurde. Alle diese Momente sprachen dafür, dass die Pleurawandungen von vornherein eine bedeutende Dicke und Starrheit besassen, die noch allmählich an Intensität zunahmen. Denn nur so konnten wir es uns erklären, dass bei den Entleerungen die verdrängten Organe in den pathologischen Stellungen gewissermaassen festgehalten wurden, und ein hoher negativer Druck in der Pleurahöhle entstand. Derselbe musste eine energische Aspiration nothwendig machen und stark saugend auf die Pleurahöhlenwandungen einwirken. In Folge dieses letzteren Momentes musste sich die Flüssigkeit immer wieder rasch ansammeln und der Blutgehalt derselben immer stärker werden.

Gegen das Ende der Krankheit machte sich übrigens auch eine leichte Schrumpfung resp. Abflachung der linken Brusthälfte bemerkbar. Offenbar handelte es sich hier um primäre Schrumpfungsvorgänge in der Pleura, die erst secundär zu einem Aneinanderrücken der Rippen und zu einer Schrumpfung resp. Abflachung der Brusthälfte führten. Wegen der Geringfügigkeit dieser ganzen Erscheinung wurde jedoch von einer Verwerthung derselben für die Diagnose abgesehen.

Sehr auffallend war der deutliche Glykogengehalt einzelner

Exsudatzellen. Derselbe konnte ebenfalls mit einiger Sicherheit für die Diagnose einer Geschwulst geltend gemacht werden.

Was aber die Diagnose einer malignen Neubildung zur Gewissheit machen musste, war das Auftreten von kleinen Knoten an den Punctionsstellen. Derartige Knoten haben wir zwar auch bei tuberkulösen Erkrankungen des Brustfelles auftreten gesehen, doch waren sie in diesen Fällen etwas druckempfindlich und wenig verschieblich, während sie im vorliegenden Falle so gut wie garnicht druckempfindlich und stark verschieblich waren.

Bezüglich der Frage, welcher Art die Neubildung sei, hatten wir uns keine bestimmte Meinung gebildet. Am wahrscheinlichsten erschien uns, weil am häufigsten, eine secundäre Carcinose resp. Sarcomatose der Pleura, obwohl irgend welche Erscheinungen, die für die Existenz eines primären Carcinoms, resp. Carcinoms in einem der benachbarten Organe nicht nachzuweisen gewesen waren. Herr Professor Lichtheim hatte übrigens auch an die Möglichkeit eines sogenannten primären Endothelkrebses der Pleura gedacht, doch hatte er diese Diagnose mit Rücksicht auf die grosse Seltenheit dieser Krankheit als unwahrscheinlich von der Hand gewiesen.

Die von Herrn Geheimrath Prof. Neumann am 7. November ausgeführte Autopsie ergab folgendes Resultat.

Anatomische Diagnose: Endotheliom der linken Pleura mit hämorrhagischem Exsudat. Atelektase der linken Lunge. Embolie der Lungenarterie. Dilatation des rechten Ventrikels. Verfettung des Herzmuskels. Milztumor. Hämorrhagien der Darmschleimhaut. Thromben in den Plexus prostatici.

Kräftig gebauter Mann. Haut bleich. Muskulatur gut entwickelt. Panniculus adiposus mässig stark. Linker Unterschenkel von den Knöcheln aufwärts bis gegen das Knie leicht ödematös geschwellt. Sonst kein Oedem. Auf der linken Seite am Thorax vor der vorderen Axillarlinie eine mit Jodoformcollodium verklebte Stelle, an der sich mehrere geröthete Punctionsöffnungen befinden. Bauchdecken flach gewölbt, nicht besonders gespannt. In der Bauchhöhle liegt das etwas ausgebreitete, bis an die Symphyse heranreichende Omentum, dahinter die blassen, nicht besonders ausgedehnten Dünndarmschlingen. Von der Leber ist ein kleiner Theil des linken Lappens im Epigastrium unter der Spitze des Processus ensiformis sichtbar. Die Incisur zwischen den beiden Leberabschnitten entspricht dem oberen Abschnitte des rechten Rippenrandes. Das Zwerchfell reicht rechts bis zum IV. Intercostalraum, links bis zum oberen Rande der VI. C. Flüssigkeitserguss in der Bauchhöhle nur minimal. Nach Abnahme des Sternums liegt der Herzbeutel fast völlig unbedeckt vor. Der vordere Rand der rechten Lunge schlägt sich etwas über den rechten Herzrand herüber. Von der linken Lunge ist nur ein kleiner Theil des oberen Lappens, der sich bis zur Medianlinie erstreckt, sichtbar. Die übrigen Theile sind nach hinten verdrängt und lassen den Herzbeutel über sich fallen. Unterhalb der linken Lunge

erscheint die Pleurahöhle mit einer grossen Menge dunkelblutrother Flüssigkeit erfüllt, in welcher kleine Flöckchen suspendirt sind. Das Aussehen des Ergusses ist das eines reinen Blutergusses. Nach hinten erstreckt sich der Erguss am hinteren Umfange der Lunge bis zur Kuppe des Pleurasackes. Die Lunge ist sowohl an ihrer costalen Oberfläche vorn hinter der I., II. und III. C. mit der Costalwand als auch an ihrer mediastinalen Oberfläche mit dem mediastinalen Pleurablatt fest verwachsen. Spitze des Unterlappens durch einen derben Strang mit der mediastinalen Pleura verbunden. Volumen der Lunge bedeutend reducirt. Quantität des Ergusses ca. 1600 ccm. Der Herzbeutel reicht nach links bis zur Knorpelinsertion der Rippen und ist ausgedehnt durch eine klare, gelbe Flüssigkeit, deren Quantität ca. 165 ccm beträgt. Herz stark verbreitert. Rechter Ventrikel ausgedehnt. Herzspitze vom rechten Ventrikel gebildet. Alle Herzhöhlen reichlich mit flüssigem Blute und Cruorgerinnseln gefüllt. Muskulatur des rechten Ventrikels mässig verdickt. An der Innenfläche eine ausgesprochene fettige Zeichnung unter dem Endocard. Klappenapparat intact, zart. Muskulatur des linken Ventrikels geröthet, frei von fettiger Degeneration. Rechte Lunge frei von Adhäsionen, voluminös. Pleura überall zart, Lungenparenchym bläulich durchschimmernd. Consistenz in den hinteren Abschnitten derber als vorn. Gewebe überall knisternd. Auf der Schnittfläche quillt auf Druck eine reichliche, blutig-ödematöse, schaumige Flüssigkeit hervor. Der Hauptarterienast des Unterlappens erscheint gleich bei seiner ersten Theilung von einem obturirenden Gerinnsel erfüllt, welches sich in mehrere Aeste fast bis zur Peripherie continuirlich fortsetzt. Auch ohne Zusammenhang mit diesem Hauptgerinnsel finden sich verschiedene Pfröpfe und Thromben in einigen Aesten, überall der Gefässwand lose anlagernd und leicht ablösbar. Farbe grauroth mit einigen dunkleren Stellen. Der zum mittleren Lappen führende Arterienast ist ebenfalls von einem Gerinnsel derselben Art erfüllt. Dasselbe gilt vom Ramus superior und seinen Aesten. Die linke Pleura lässt sich als dickwandiger zusammenhängender Sack herausnehmen. Die Dicke der Pleura costalis beträgt in den oberen Theilen 2 – 3 mm und steigert sich oberhalb des Zwerchfelles zu 5—6 mm. Pleura diaphragmatica stark verdickt. Zum Theil haften blutige Beläge der Pleura parietalis an. Oberfläche im Ganzen glatt. Am Oberlappen heben sich kleine warzige Züge von der glatten Umgebung ab. An der Pleura diaphragmatica lassen sich eine innere, stark geröthete und eine äussere, mit dem Zwerchfell verschiebbare, fast continuirliche, weisse Schicht nachweisen. Auf der Aussenfläche der Pleura costalis, namentlich über dem hinteren Abschnitte, erscheint das Gewebe von demselben weissen Aussehen und erhebt sich vielfach zu flachen Wülsten und Knoten. An der Spitze des Unterlappens unmittelbar unter der Pleura zeigt sich eine Gruppe zum Theil confluirter Knötchen, die aus ziemlich weichem Gewebe bestehen. Ein verkalkter Herd findet sich unmittelbar über der Lungenbasis am hinteren Umfange des Unterlappens. Oberlappen ausser der Atelektase und Anämie frei von Veränderungen. Die peritoneale Seite des Zwerchfells zeigt in ihrer linken Hälfte eine höckerige Oberfläche, bedingt durch flache Geschwulstknötchen. Längendurchmesser der linken Lunge 17 cm, Breite 7 cm. Milz beträchtlich vergrössert. Kapsel zart, sehr weich.

Die dunkelrothe Pulpa zeigt eine gut entwickelte Follikelzeichnung. Capsula adiposa der linken Niere reichlich entwickelt, Capsula fibrosa fest anhaftend. Niere von normaler Grösse, mässig blutreich. Die rechte Niere zeigt im Allgemeinen dieselben Verhältnisse wie links. In der oberen Hälfte der Niere ein weisser Infarct, etwa 2 cm tief. In einigen Papillen kleine Kalkinfarcte. Nebennieren ohne Veränderung. Das Ileum enthält in den oberen Theilen gallig gefärbten Schleim, in den tieferen feste Fäcalmassen. Schleimhaut in oberen Partien hämorrhagisch infiltrirt, weiter abwärts blass. Darauf folgt abermals eine Stelle von hämorrhagisch-fleckiger Beschaffenheit. Ileocöcalklappe und Colon von blassem Aussehen. Im Duodenum reichliche Galle. Schleimhaut des Dünndarmes wie des Magens ohne Veränderungen. Pankreas ohne Veränderungen. Leber ziemlich gross, Oberfläche glatt, Kapsel zart, In der Mitte des linken Randes eine flache Furche von bläulichem Aussehen. Parenchym unverändert. In den Venae iliacae und in den Venae cavae nur lockere Cruorgerinnsel. Venenplexus im Umfange der Prostata mit dunkelrothen Thromben erfüllt. Blasenschleimhaut stark injicirt. In der Gegend der ersten Punctionsstellen liegen in der Rückenmuskulatur 6 ca. linsen- bis bohnengrosse, harte, weisse Geschwulstknoten.

Der Sectionsbefund war nun recht merkwürdig. Die starke, diffuse, mehr oder weniger gleichmässige Verdickung der gesammten Pleura war nicht mit dem Bilde einer secundären Carcinose oder Sarcomatose zu vereinigen. Vielmehr musste es sich nach dem ganzen makroskopischen Befunde um einen Fall von sogenanntem primärem Endothelkrebs der Pleura handeln. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Fällen dieser eigenthümlichen Krankheit bekannt gegeben, die sich genau wie unser Fall unter dem Bilde einer starken, diffusen, mehr oder minder gleichmässigen Verdickung der gesammten Pleura darstellen. Das einzig Abweichende in unserem Falle war das multiple Auftreten von secundären Geschwulstknoten in den Rückenmuskeln an den Punctionsstellen. Doch ergab sich hieraus keine Schwierigkeit für die Beurtheilung, da bereits früher gelegentlich ein spontanes Auftreten von secundären Geschwulstknoten in den Brust- und Rückenmuskeln notirt worden war.

Ob es sich nun in der That in unserem Falle um einen sogenannten primären Endothelkrebs der Pleura handelte, musste die weitere mikroskopische Untersuchung ergeben. Zu diesem Zwecke wurden Stücke von der Lungenpleura sammt der Lunge, von der Rippenpleura, vom Zwerchfell und die Knoten aus der Rückenmuskulatur in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und mit dem Mikrotom geschnitten. Alsdann wurden die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin oder mit Pikrocarmin (Neumann) gefärbt.

An diesen Schnittpräparaten zeigte die Lungenpleura eine durchschnittliche Dicke von 2,5 mm, die Rippenpleura eine solche

von 3 mm und die Zwerchfellpleura eine solche von 3,5 mm. Die entsprechende Zwerchfellmuskulatur war durchschnittlich 3,5 mm und das entsprechende Zwerchfellperitoneum 1 mm dick. Der grösste Geschwulstknoten in der Rückenmuskulatur zeigte eine Dicke von 8 und eine seitliche Ausdehnung von 10 bezw. 12 mm.

Von einem die Oberfläche der Lungenpleura überziehenden Endothel war nirgends etwas zu finden. Ueberall wurde die Oberfläche von einer dünnen Schicht sehr kernarmen Bindegewebes gebildet. Hierauf folgte, nur stellenweise durch eine ganz dünne Fibrinschicht von der oberflächlichen Schicht getrennt, eine mächtige Gewebslage, die sich als ein kernarmes bindegewebiges Stroma mit mässig verdickten und glänzenden Fibrillen präsentirte, in das Nester von grossen epitheloiden Zellen eingelagert waren. Diese Geschwulstzellennester zeigten in den verschiedenen Lagen dieser Schicht eine verschiedene Grösse. In den obersten war es nur hier und da zur Entwicklung von kleinen Geschwulstzellennestern gekommen. Dieselben waren meistens rundlich oder länglich, bisweilen auch etwas verzweigt, und füllten die Alveolen, in die sie eingelassen waren, vollständig aus. In den mittleren Lagen waren die Geschwulstzellennester viel mächtiger entwickelt. Das Bindegewebe war vielfach zu einem dünnen, weitmaschigen Netzwerk aus einander gedrängt. Stellenweise hingen zwei oder mehrere Alveolen durch breite Communicationsöffnungen mit einander zusammen.

Die einzelnen Geschwulstzellen waren von sehr wechselnder Grösse und Form und hatten einen, häufig auch mehrere grosse bläschenförmige Kerne mit Kernkörperchen. Hier und da lagen in dem Protoplasma grössere und kleinere Vacuolen. Stellenweise zeigten sich mehr oder weniger ausgesprochene mitotische Kerntheilungsfiguren, und zwar entweder Monaster- oder Diasterformen. Vielfach wurden Zelleneinschlüsse notirt, die sich meistens in der Gestalt einer grossen, mehr oder weniger stark lichtbrechenden, homogenen Kugel darstellten und meistens durch einen dünnen, ebenfalls scharf conturirten Spaltraum von dem Zellleibe getrennt waren, dessen Kern schalenförmig zur Seite gedrückt war. Hier und da sahen wir diese Gebilde auch extracellulär zwischen den übrigen Zellen liegen. In den intracellulär gelegenen konnten wir vielfach einen oder ein Multiplum von Kernen unterscheiden. Diese Zelleneinschlüsse mit ihren Kernen verhielten sich den Farbstoffen gegenüber genau so wie die anderen Zellen. Die Zellen zeigten fast durchweg eine mehr oder minder gute Kernfärbung. Doch

sahen wir hin und wieder auch Zellen, die fast gar keine Kernfärbung mehr angenommen hatten. Gewöhnlich lagen die Geschwulstzellen, speciell in den grösseren Alveolen, in grösseren und kleineren Gruppen zusammen, die von einander durch grössere oder kleinere Lücken getrennt waren. In diesen Lücken sahen wir vielfach ausser körnigen Detritusmassen, die zum Theil Kernfärbung zeigten, eigenthümliche runde, schwach conturirte Gebilde, die vielfach die Grösse von rothen Blutkörperchen zeigten, häufig aber auch erheblich grösser waren und meistens in grösseren und kleineren Haufen zusammenlagen. Wahrscheinlich hatten wir es hier mit Eiweisströpfchen zu thun, die postmortal aus den Geschwulstzellen ausgetreten waren.

In den tieferen Lagen zeigten die Geschwulstzellennester wieder dieselbe Grösse wie in den oberen. Ausserdem sah man hier an vielen Stellen eine diffuse, stellenweise auch eine circumscripte Infiltration mit Rundzellen und strotzend gefüllte Venen, deren Blutsäulen von zahlreichen Leukocyten durchsetzt waren. Unterhalb dieser Schicht stiess man zunächst auf einen dünnen, in mäanderähnlichen Windungen verlaufenden, continuirlichen Streifen mit zahlreichen elastischen Fasern, alsdann auf eine breitere oder schmälere discontinuirliche Schicht mit reichlichem anthrakotischen Pigmente.

Hiermit begann das eigentliche Lungengewebe. Das interalveoläre Bindegewebe war vielfach mehr oder minder verdickt, die Alveolarlumina mehr oder weniger verengert resp. ganz aufgehoben. Soweit die Alveolarlumina erhalten waren, waren sie mit grossen, gequollenen Alveolarepithelien ausgefüllt, die zum Theil einzeln, zum Theil in grösseren und kleineren Haufen zusammenlagen. Daneben sah man vielfach Zellen mit anthrakotischem Pigment. Die Rippenpleura und die Zwerchfellpleura boten im Wesentlichen den nämlichen Befund wie die Lungenpleura. Ebenso das Zwerchfellperitoneum, doch waren hier die einzelnen Veränderungen etwas weniger ausgeprägt.

Die Muskelschicht des Zwerchfelles erwies sich vielfach völlig intact bis auf mehr oder weniger zahlreiche Rundzelleninfiltrationen, die sich mit Vorliebe in der Peripherie der einzelnen Muskelbündel, d. h. in den interfasciculären Bindegewebssepten, ausbreiteten, sich aber auch vielfach von der Peripherie der Muskelbündel her zwischen die einzelnen Muskelfasern hineindrängten und dieselben auseinanderschoben. An anderen Stellen sah man aber, anscheinend ganz isolirt, in den breiten interfasciculären Bindegewebssepten grössere

und kleinere Haufen von Geschwulstzellen liegen. Weiterhin stiess man auf Stellen, wo die Muskelschicht in ihrer ganzen Dicke von mehr oder weniger breiten Strängen von Geschwulstgewebe, durchsetzt war. Dieselben präsentirten sich im Wesentlichen als ein bindegewebiges Stroma mit eingelagerten grösseren und kleineren Haufen von Geschwulstzellen. Am zahlreichsten waren diese Geschwulstzellennester in den centralen Partien dieser Stränge, nach den Seiten hin wurden sie immer spärlicher, um schliesslich ganz zu verschwinden. Das Muskelgewebe selbst zeigte an diesen Stellen hochgradige Veränderungen. In den centralen Partien dieser Stränge war es fast völlig untergegangen. Nur stellenweise sah man dickere oder dünnere Bündel von Muskelfasern, die meistens nur eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie ohne Kernvermehrung zeigten. Daneben sah man aber auch vielfach Muskelfasern, deren Querschnitte ringförmige oder sichelförmige Figuren bildeten. Im Lumen dieser Ringe und Sicheln lagen grössere und kleinere Nester von Geschwulstzellen. Zuweilen hatten diese Muskelquerschnitte eine normale oder nur wenig übernormale Grösse. Alsdann waren die Ringe von beträchtlicher Dicke, zeigten bei leicht schräger Schnittrichtung auch eine deutliche Querstreifung und beherbergten in ihren Lumina nur kleine, aus 2 bis 4 Geschwulstzellen bestehende Häufchen. Zuweilen hatten diese Muskelfaserquerschnitte aber auch eine das Normale um das 3 bis 4fache übertreffende Grösse. Die Ringe waren alsdann sehr dünn, liessen bei leicht schräger Schnittrichtung nur Spuren von Querstreifung erkennen und beherbergten in ihren Lichtungen grosse, aus 20 und mehr Geschwulstzellen bestehende Haufen. Zwischen diesen beiden Extremen fanden sich alle möglichen Uebergangsstufen. Ganz ebenso stand es mit den sichelförmigen Muskelfaserquerschnitten, die sich ebenfalls in allen möglichen Grössen präsentirten.

Ausser diesen ringförmigen, mit Geschwulstzellen gefüllten Muskelfaserquerschnitten sah man ferner stellenweise Muskelfasern, die auf den Querschnitten meistens die Form von dünnen Lemniskaten, seltener die von dünnen Ringen mit zierlich gefalteten Conturen, d. h. von Rosetten, darboten, deren Lumina entweder ganz leer waren oder einen relativ geringfügigen Inhalt zeigten. Derselbe bestand bald aus Geschwulstzellen, bald aus Leukocyten, bald aus den runden, deutlich conturirten, farblosen Gebilden, die wir bereits oben in den Geschwulstzellennestern der Pleura beschrieben haben. An vielen Stellen zeigten sich in der Nachbarschaft von Mukelfaserquerschnitten grössere oder kleinere Haufen von Geschwulstzellen,

die auffallend rundliche Conturen zeigten und deshalb, obwohl in ihrer Peripherie gar keine oder nur Spuren von quergestreifter Muskelsubstanz zu erkennen waren, den Eindruck erweckten, als hätten auch sie ursprünglich im Inneren von Muskelfasern gelegen. Ganz dieselben Erscheinungen wie an den schräge getroffenen Muskelfasern konnte man auch an den quergetroffenen Muskelfasern constatiren. Nur sah man hier statt der kreisförmigen Conturen elliptische. Hin und wieder fand man auch Muskelfasern, die dicht hintereinander zwei spindelförmige Verbreiterungen mit elliptischen Lichtungen zeigten, in denen Haufen von Geschwulstzellen lagen.

Ganz besonders instructiv waren Bilder, die wir von Muskelfasern bekamen, die auf eine grössere oder kleinere Strecke in der Längsrichtung getroffen waren. So fanden wir Muskelfasern, die auf eine kurze Strecke eine vollkommen normale Dicke und Beschaffenheit zeigten, weiterhin aber auf eine grosse Strecke mehr oder minder verdickt waren, und einen central gelegenen, fast die ganze Muskelfaser einnehmenden Hohlraum einschlossen. Die Uebergangsstellen zwischen den normalen und den veränderten Theilen dieser Muskelfasern stellten sich gewöhnlich unter dem Bilde einer zweizinkigen Gabel dar. In diesen von den Muskelfasern eingeschlossenen Hohlräumen lagen nun grössere und kleinere Gruppen von Geschwulstzellen. Doch bilden dieselben vielfach keine continuirlichen, säulenförmigen Massen, sondern die einzelnen Gruppen lagen durch kleine Intervalle von einander getrennt. In diesen Intervallen sehen wir bisweilen die oben beschriebenen runden, deutlich conturirten, aber farblosen Gebilde. Entsprechend der discontinurlichen Ausfüllung dieser Hohlräume mit Geschwulstzellenmassen waren die Wände derselben, speciell an den Stellen der Intervalle, bisweilen etwas an einander gerückt, so dass die Muskelfasern hierdurch leicht varicöse Formen bekamen. In einzelnen Fällen vereinigten sich die beiden Wände der von den Muskelfasern gebildeten Hohlräume schliesslich wiederum zu Muskelfasern von normaler Dicke und Beschaffenheit, so dass also die Muskelfasern in diesen Fällen einen langgestreckten, allseitig geschlossenen Hohlraum einschlossen. Offenbar handelte es sich bei diesen Befunden um ein Hineinwachsen der Geschwulstmassen in die Muskelfasern (sichelförmige Querschnitte) und um ein Fortwuchern in denselben (ringförmige Querschnitte). An den Muskelkernen war keine wesentliche Veränderung zu bemerken, im Besonderen auch keine Vermehrung.

Das Zwerchfellperitoneum zeigte im Wesentlichen dieselben

Veränderungen wie die Pleura, dasselbe bindegewebige Stroma, dieselben Geschwulstzellennester, dieselben Rundzelleninfiltrationen u. s. w., aber alles viel weniger entwickelt.

Die Impfgeschwülste in der Rückenmuskulatur, speciell die grösseren, zeigten mehr oder weniger ausgeprägte Lappung, indem sich das umgebende Muskelgewebe stellenweise keilförmig in dieselben einsenkte. Im Wesentlichen präsentirten sich dieselben als ein kernarmes bindegewebiges Stroma mit etwas verdickten und glänzenden Fibrillen und eingelagerten Geschwulstzellennestern. Die centralen Partien der grösseren Knoten bestanden aus Bindegewebe, in dem nur hier und da ein paar kleine Geschwulstzellennester lagen. Dagegen traten in den peripheren Partien die Geschwulstzellennester ausserordentlich in den Vordergrund. In den kleineren Knoten war dieser Unterschied zwischen centralen und peripheren Partien mehr oder weniger verwischt. Ganz in der Peripherie fand sich bei alten Knoten eine dünne bindegewebige Schicht, in der von Geschwulstzellenhaufen so gut wie gar nichts mehr zu sehen war. Dagegen trat hier eine meistens diffuse, stellenweise aber auch, speciell in den tieferen Lagen dieser Schicht, circumscripte Infiltration mit Rundzellen in die Erscheinung. Das benachbarte Muskelgewebe zeigte eine geringe Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und ebenfalls eine mehr oder weniger ausgeprägte Infiltration mit Rundzellen. Das Verhältniss der Geschwulstbildung zur Muskulatur war in diesen Impfgeschwülsten ebenso wie beim Zwerchfell. In den centralen Partien der Knoten sah man nur hier und da ein paar mehr oder weniger atrophische Muskelfasern liegen. In den mehr peripheren Partien bemerkte man nun ausser diesen einfach atrophischen Muskelfasern auch solche, die auf Querschnitten die Figuren von Ringen und Sicheln zeigten, deren Lichtungen mit Geschwulstzellenhaufen gefüllt waren. Ferner sah man Muskelfasern, die schräg getroffen waren und dementsprechend elliptische Gebilde darstellten, die ebenfalls mit Geschwulstzellenhaufen gefüllt waren. Und schliesslich fand man Muskelfasern, die in der Längsrichtung getroffen waren und langgestreckte, mit Geschwulstzellenhaufen gefüllte Hohlräume einschlossen. Offenbar handelte es sich hier um den nämlichen Vorgang wie in der Zwerchfellmuskulatur, um ein Hineinwachsen der Geschwulstmassen in die Muskelfasern und um ein Fortwuchern in denselben. Auch hier zeigten die Muskelkerne keine auffallende Veränderung.

Fall II. Am 26. April 1896 wurde der 68jährige Kaufmann Chajim

K. aus Smoalki in die Klinik aufgenommen. **Anamnese.** Die Eltern und vier Geschwister sind in hohem Alter, und zwar die ersteren an Altersschwäche, gestorben. Ob K. Kinderkrankheiten gehabt hat, weiss er nicht. Seit ca. 20 Jahren hat er an Appetitlosigkeit gelitten. Ende 1894 stürzte K. eine Treppe tief in einen Keller hinab und fiel hierbei mit der rechten Brustseite auf die Kante eines Brettes. K. verspürte sofort heftige Schmerzen in der rechten Seite unten und fing an zu husten und einen schleimig-eiterigen Auswurf zu expectoriren. Im April 1895 wurde K. auf der Strasse umgelaufen und schlug hierbei mit der rechten Brustseite auf das Steinpflaster auf. Im Anschlusse hieran wurden die Schmerzen in dieser Seite, besonders bei Druck auf dieselbe, noch grösser, der Husten stärker und der Auswurf reichlicher. Auch gesellte sich eine leichte Kurzathmigkeit hinzu. Die einzelnen Beschwerden nahmen seitdem allmählich an Intensität zu. K. wurde immer schwächer und seit October musste er dauernd das Bett hüten. Von Seiten der übrigen Organe sind keine Erscheinungen aufgetreten. Kein Potus. Keine venerische Affection.

Status. K. ist ein grosser Mann von sehr schlechtem Ernährungszustande. Schwächlicher Knochenbau, schlaffe Muskulatur, sehr spärliches Fettpolster. Haut etwas blass, normal warm (36,7 ° C.) und feucht. Keine Cyanose, kein Oedem. Am linken Unterschenkel mehrere braunpigmentirte Narben. Zunge trocken, belegt. Thorax fassförmig, starke Alterskyphose. Fossae supra- und infraclaviculares tief eingesunken. Die rechte Brusthälfte erscheint etwas stärker gewölbt als die linke, ihre Intercostalräume sind etwas verstrichen und beim Athmen bleibt sie ein wenig zurück. Die unteren Rippen sind in der rechten Seite sehr druckempfindlich. Respiration gleichmässig, etwas dyspnoisch, ca. 25 Respirationen pro Minute. Lungen. Vorn. Percussion: Links Schall laut und tief, Grenze V. C. in der Parasternallinie. Rechts Schall ein wenig verkürzt, Grenze VI. C. in der Mammillarlinie. Auscultation: Beiderseits Vesiculärathmen, keine Rasselgeräusche. Hinten. Percussion: Links Schall laut und tief, Grenze XI. Brustwirbel. Rechts Schall in der Fossa supra- und infraspinata ein wenig verkürzt, von der Mitte der Scapula bis zum Angul. inf. scap. leicht gedämpft, vom Angul. inf. scap. abwärts intensiv gedämpft. Nach vorn reicht die Dämpfung bis zur hinteren Axillarlinie. Auscultation: Links normales Vesiculärathmen, spärliche klanglose Rasselgeräusche. Rechts in der Fossa supra- und infraspinata normal lautes Vesiculärathmen, von der Mitte der Scapula abwärts stark abgeschwächtes Vesiculärathmen, keine Rasselgeräusche. Der Pectoralfremitus ist links normal, rechts hinten unten deutlich abgeschwächt. K. hustet viel und expectorirt ein mässig reichliches, schleimig-eitriges Sputum. Herz: Spitzenstoss nicht wahrnehmbar. Die Dämpfung ist wenig ausgesprochen und reicht vom linken Sternalrande bis zur Mitte zwischen Parasternal- und Mammillarlinie. Die Töne sind leise, rein und normal accentuirt. Der Puls ist von normaler Frequenz (76 pro Minute), regelmässig, die Radialarterien rigide, geschlängelt und von normaler Spannung. Abdomen flach eingesunken, etwas gespannt und in den oberen Partien, besonders rechts, etwas druckempfindlich. Leber und Milz nicht palpabel, Dämpfungsfiguren nicht vergrössert. Stuhl fest, Stuhlgang unregelmässig.

Urin: spec. Gew. 1017, kein Eiweiss, kein Zucker. Die Prostata ist ca. kleinapfelgross und hart. Urinentleerung etwas erschwert. Ordo: Natr. salicyl. 4,0 gr pro die.

Krankheitsverlauf. Am 27. April wurde durch eine Probepunction eine leicht getrübte, gelbröthliche Flüssigkeit entleert. Am 18. Mai klinische Vorstellung. K. ist mässig stark dyspnoisch und liegt mit erhöhtem Oberkörper im Bette. Die rechte Brusthälfte erscheint, speciell in der Gegend der vorderen Axillarlinie in den unteren Partien, etwas geschrumpft resp. abgeflacht. Ihre Intercostalräume sind etwas verstrichen, und bei der Athmung bleibt sie etwas zurück. Die Dämpfung über der rechten Brustseite ist im Ganzen intensiver geworden, die intensive Dämpfung beginnt vorn an der IV. C. in der Mammillarlinie, hinten in der Mitte der Scapula. Das Athemgeräusch und der Pectoralfremitus sind über dieser Dämpfung stark abgeschwächt. Etwas auswärts von der linken Mammilla hört man spärliche, feuchte, mittelgrossblasige, klanglose Rasselgeräusche, die bei sistirender Athmung nur in der Systole auftreten, während der Respiration aber an Frequenz und Stärke zunehmen und auch auf die Diastole übergehen. Die rechte Brustseite ist, speciell in den unteren seitlichen Partien, sehr druckempfindlich. Die Leberdämpfung reicht in der Mammillarlinie ca. zweifingerbreit über den Rippensaum. Oberhalb der Symphyse ist eine grosse, prallelastische Geschwulst fühlbar, über der der Percussionsschall gedämpft ist. Die Oberbauchgegend und die Blasengegend sind mässig druckempfindlich. Urinentleerung sehr erschwert. Katheterismus. Entleerung von ca. 1,5 l eines dunklen Urins, der etwas Eiweiss enthält und beim Stehen ein flaches, grauweisses Sediment fallen lässt, in dem neben zahlreichen Eiterkörperchen und spärlichen Blasenepithelien zahlreiche Mikroorganismen zu erkennen sind. Im steril aufgefangenen Urin wird mikroskopisch und culturell das Bacterium coli commune nachgewiesen. Am 19. Mai klinische Vorstellung (Schluss). Durch Punction und Aspiration wurden 1,7 l einer leicht getrübten, gelbröthlichen Flüssigkeit entleert. Hierbei hellte sich der Percussionsschall über der rechten Brustseite vorn und hinten bis zum X. Brustwirbel vollständig auf, zwischen dem Angulus inf. scap. und dem X. Brustwirbel trat sogar eine Zone abnorm lauten und tiefen Percussionsschalles auf. Abwärts vom X. Brustwirbel blieb eine intensive Dämpfung bestehen. Nach der Punction fühlte sich K. sichtlich erleichtert.

In einem frischen Präparate von der Pleuraflüssigkeit konnten wir neben sehr zahlreichen rothen Blutkörperchen und zahlreichen, zum grossen Theil polynucleären und zum kleinen Theil mononucleären weissen Blutkörperchen sehr zahlreiche grosse, mehr oder weniger rundliche Zellen nachweisen, die meistens grosse, bläschenförmige Kerne, vielfach eine ausgeprägte Vacuolisirung und Verfettung und hin und wieder auch eine leichte Glycogenreaction zeigten. Häufig bildeten sie kleinere Häufchen, in denen wir mitunter 15 und mehr Kerne zählen konnten. Beim Stehen klärten sich die oberen Schichten der Flüssigkeit und nahmen eine gelbgrünliche Farbe an, während

sich in den unteren Schichten ein flaches kirschfarbiges Sediment (ohne nennenswerthe Gerinnsel) bildete.

Bei der mikroskopischen Untersuchung eines frischen Präparates von dem Sedimente der Pleuraflüssigkeit fast 24 Stunden nach der Entleerung fielen uns an vielen Zellen eigenthümliche, grössere und kleinere, kugelige und birnförmige Auswüchse auf, die stets durch einen dünnen, ringförmig um die Ansatzstelle dieser Auswüchse verlaufenden Wulst von dem eigentlichen Zellleibe getrennt waren. Zum genaueren Studium dieser Zellen wurden von dem Sedimente Ausstrichpräparate angefertigt, die alsdann in Alcohol-Aether ana fixirt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden.

Die Zellen hatten meistens eine mehr oder weniger rundliche Gestalt, einen scharfen, glatten Contur und einen grossen, bläschenförmigen Kern. Ihr Durchmesser schwankte zwischen 13 und 68 μ. Die Kerne zeigten fast durchweg eine gute Tinction und liessen meistens ein deutliches Kerngerüst und vielfach auch ein Kernkörperchen in demselben erkennen. Je grösser die Kerne waren, um so schlechter wurde ihre Färbung, und um so grösser wurden auch die Maschen ihres Gerüstes. Ihr Durchmesser schwankte zwischen 11 und 36 μ. Weiterhin konnten wir an vielen Zellen Veränderungen constatiren, die allem Anscheine nach als Proliferationsvorgänge anzusprechen waren. So konnten wir zunächst Zellen bemerken, die von dem schon beschriebenen dünnen Ringwulst wie von einem Aequator umgeben waren. An anderen Zellen sahen wir, wie dieser Ringwulst eine mehr oder weniger ausgesprochene Einschnürung des Protoplasmas allein oder auch des Kernes bewirkt hatte, so dass semmel- oder sanduhrförmige Figuren zu Stande gekommen waren. Vielfach sahen wir alsdann auf jeder Seite des Ringwulstes einen bläschenförmigen Kern liegen. (Ausnahmsweise sahen wir auch Zellen, die nach Art einer Geldbörse von zwei Ringwülsten eingeschnürt waren und in jedem Endstück einen bläschenförmigen Kern beherbergten.) Vielfach sahen wir aber auch nur in der einen Hälfte einen, zwei oder mehrere Kerne liegen, ohne dass diese Hälfte immer die grössere gewesen wäre. Von diesen Zellen sahen wir nun ferner zahlreiche Uebergangsformen zu den bereits beschriebenen Zellen, die ein bis zwei bis drei grössere oder kleinere kugelige oder birnförmige Auswüchse zeigten, die von dem Zellleibe stets durch einer grösseren oder kleineren Ringwulst getrennt waren. Handelte es sich um zwei Auswüchse, so sassen sie einander diametral gegenüber, handelte es sich um drei, so sassen sie in gleichen Abständen von einander. Vielfach waren die Aus-

wüchse abgefallen, so dass die Ringwülste der Zelloberfläche wie Augen aufsassen. Diese Ringwülste zeichneten sich stets durch eine etwas intensivere Eosinfärbung vor dem Gros des Zellleibes aus. Sie war etwa gleich der des Zellrandes. Ihr Durchmesser schwankte zwischen 7 und 40 μ. Allem Anschein nach hatten wir hier mehr oder weniger atypische, zum grossen Theil ganz abortive amitotische Zell- und Kerntheilungen vor uns. Der Ringwulst war nicht nur eine abnorme Form der Zellplatte.

Im Gegensatze hierzu sahen wir erheblich seltener Zellen, die statt der bläschenförmigen Kerne einen Haufen oder ein paar Häufchen von punkt-, stäbchen- oder kommaförmigen Kernelementen besassen. Dieselben zeigten meistens eine mehr oder weniger unregelmässige Anordnung und nur bisweilen Andeutungen von Monaster- und Diasterformen. Offenbar hatten wir es hier mit mitotischen Kerntheilungen zu thun.

Vielfach sahen wir auch Zellen, die bei einem im Wesentlichen rundlichen Contur einen gelappten, rosettenförmigen Kern oder Gruppen von 2 bis 6 dicht nebeneinander liegenden kleinen Kernen besassen, oder Zellen, die semmel- oder sanduhrförmige Conturen und in beiden Hälften je einen Kern beherbergten. Bei diesen Zellen musste es unentschieden bleiben, nach welchem Zellentheilungstypus sie entstanden waren.

Die Fetttröpfchen präsentirten sich als kleine Lücken im Protoplasma, deren Zahl ausserordentlich wechselte. Die Vacuolen zeigten eine sehr wechselnde Grösse. Zuweilen waren sie so gross, dass sie fast die ganze Zelle einnahmen und die an die Peripherie gedrängten Kerne eine schalenförmige Gestalt darboten. Da, wo es zu Zellentheilungsvorgängen gekommen war, sahen wir vielfach zwischen den bereits weit auseinander gewichenen Kernen zwei (ausnahmsweise auch wohl vier) Vacuolen neben einander liegen, die regelmässig in der Gegend des ringförmigen Wulstes durch eine dickere oder dünnere Scheidewand von einander getrennt waren. Bisweilen sahen wir auch Zellen mit einem Kern und einer Vacuole, von denen die letztere entsprechend einem um die ganze Zelle herumgehenden ringförmigen Wulste bereits etwas eingeschnürt war. Ausser diesen grossen, mehr oder weniger centralständigen Vacuolen sahen wir nun schliesslich sehr häufig kleine Vacuolen, welche entweder nur in den oberflächlichen Schichten der Zellen sassen, so dass der Contur derselben wie ausgenagt aussah, oder auch den ganzen Zellleib diffus durchsetzten, so dass derselbe eine

schwammähnliche Structur zeigte. Offenbar waren diese Vacuolen der Ausdruck einer bereits weit vorgeschrittenen Zellennekrose.

Am 20. Mai ist über den unteren Partien der rechten Brusthälfte ein mässig lautes Succussionsgeräusch wahrzunehmen. Am 21. Mai 38,0 ° C. Puls 90. K. klagt über mässig starke, stechende Schmerzen in der linken Brustseite. An der Vorderfläche der Arme, in der Gegend der Venae cephalicae und an der Innenfläche der Beine, in der Gegend der Venae saphenae magnae, ziehen sich bleifederdicke, in grösseren oder kleineren Intervallen von knotenförmigen Verdickungen unterbrochene Stränge hin. 22. Mai 38,0 ° C. Puls 104. Ueber den unteren Partien der rechten Brusthälfte ist noch immer ein deutliches Succussionsgeräusch wahrzunehmen. K. expectorirt ein geballtes, eiteriges Sputum, in dem sich nichts Abnormes nachweisen lässt. 23. Mai 38,9 ° C. Puls 136. 24. Mai 39,4 ° C. Puls 136. K. ist auffallend somnolent. 25. Mai 37,8 ° C. Puls 100. 27. Mai 38,1 ° C. Puls 104. K. ist mässig dyspnoisch. Rechts beginnt vorn an der IV. C. in der Mammillarlinie, hinten in der Mitte der Scapula eine intensive Dämpfung. Das Athemgeräusch und der Pectoralfremitus sind über derselben stark abgeschwächt. Kein Succussionsgeräusch. Links besteht hinten vom Angulus inf. scap. abwärts eine mässig intensive Dämpfung, die nach vorn bis zur hinteren Axillarlinie reicht. Ueber derselben hört man abgeschwächtes Vesiculärathmen und spärliche, feuchte, klanglose Rasselgeräusche. Der Pectoralfremitus zeigt keine wesentliche Veränderung. K. hustet viel und expectorirt ein reichliches, gelbröthliches resp. gelbbräunliches Sputum, in dem sich ausser weissen und rothen Blutkörperchen nichts Besonderes nachweisen lässt. Am 28. Mai 37,6 ° C. Puls 96.

1. Juni. K. ist etwas dyspnoisch. Links besteht vom Angulus inf. scap. abwärts eine mässig intensive Dämpfung, die nach vorn bis zur mittleren Axillarlinie reicht. Ueber derselben hört man ein leises, hauchendes, fast bronchiales Athemgeräusch und spärliche, feuchte, klingende Rasselgeräusche im Inspirium. Der Pectoralfremitus ist darüber abgeschwächt, aber nicht so stark wie über der rechten Seite. K. hustet nur wenig und expectorirt ein spärliches, gelbröthliches Sputum Ausserdem wird ein mässiges Anasarca des rechten Fusses und Unterschenkels und eine starke Cyanose des rechten und eine leichte Cyanose des linken Fusses notirt. Der rechte Fuss und Unterschenkel fühlen sich etwas kalt an und sind etwas druckempfindlich.

3. Juni. K. ist ausserordentlich schwach und schläft fast beständig. Er hustet sehr wenig und expectorirt fast gar nichts. Im Urinsediment finden sich neben zahlreichen Leukocyten und spärlichen Blasenepithelien spärliche Nierenepithelien und hyaline Cylinder, die hier und da mit einzelnen Leukocyten besetzt sind. Das Anasarca, die Cyanose und die Druckempfindlichkeit des rechten Fusses und Unterschenkels sind etwas zurückgegangen. Am 5. Juni Vormittags starb K. Die letzte Temperaturmessung hatte 36,0 ° C., die letzte Pulszählung 88 ergeben. Während des Aufenthaltes in der Klinik war der Stuhlgang etwas unregelmässig, durchschnittlich erfolgte er ca. einmal am Tage. Die tägliche Urinmenge schwankte zwischen 250 und 2100 ccm und betrug im Durchschnitt gegen 1000 ccm.

Bei der bestimmten Angabe des Patienten, dass sich seine Brustbeschwerden an eine schwere Contusion der rechten Brustseite angeschlossen hätten, musste die Differentialdiagnose in diesem Falle ausser einer tuberkulösen Pleuritis und einer malignen Neubildung von Seiten des Brustfelles auch die Möglichkeit einer einfachen traumatischen Pleuritis in Betracht ziehen. Was nun zunächst eine tuberkulöse Erkrankung betraf, so ergaben sich für die Annahme einer solchen keinerlei sichere Anhaltspunkte. Wenn auch auf das negative Resultat der Untersuchung des Exsudates auf Tuberkelbacillen kein Gewicht zu legen war, so musste doch mit Rücksicht darauf, dass weder von Seiten der Lungen, noch von Seiten der anderen Organe, irgend welche für Tuberkulose verdächtige Erscheinungen bestanden, die Diagnose einer tuberkulösen Erkrankung von der Hand gewiesen werden. Dagegen mussten die zahlreichen grossen Zellen im Exsudate mit den zahlreichen Amitosen und Mitosen der leichten Verfettung und Vacuolisirung und dem leichten Glykogengehalt die Diagnose einer malignen Neubildung ausserordentlich nahe legen, da alle diese Veränderungen doch über das hinausgingen, was wir sonst bei entzündlichen Veränderungen von Seiten des Brustfelles gesehen hatten. Immerhin wagten wir nicht mit absoluter Sicherheit eine maligne Neubildung zu diagnosticiren, weil wir trotz der anormalen Masse von Zellen nur eine geringe Neigung derselben zur Bildung von grösseren und kleineren Conglomeraten constatiren konnten. Auch die weitere klinische Beobachtung brachte keine absolut sichere Entscheidung. Da bei der Entleerung des Exsudates ein kleiner Pneumothorax entstanden war, konnte die langsame Wiederansammlung des Exsudates für die Differentialdiagnose nicht weiter verwerthet worden. Gegen das Ende der Krankheit machte sich übrigens eine leichte Schrumpfung resp. Abflachung der rechten Brusthälfte bemerkbar. Doch wurde wegen der Geringfügigkeit dieser ganzen Erscheinung von einer Verwerthung derselben für die Diagnose abgesehen. Im Allgemeinen neigten wir mehr der Diagnose einer malignen Neubildung zu als der einer tuberkulösen resp. traumatischen Entzündung von Seiten des Brustfelles, wobei wir natürlich die Frage, welcher Art die Neubildung sei vollständig offen liessen. Am wahrscheinlichsten erschien uns die Annahme einer secundären Carcinose resp. Sarkomatose der Pleura, und zwar um so mehr, als die Erscheinungen von Seiten der Lungen, im Besonderen die reichliche hämorrhagisch-eitrige Expectoration in der letzten Zeit, für die Diagnose einer primären carcinomatösen oder sarkomatösen Er-

krankung der Lungen geltend gemacht werden konnten. Freilich waren gerade in der letzten Zeit auch auf der anderen Brustseite bedeutende Localerscheinungen aufgetreten, doch hatten wir in denselben nur den Ausdruck einer gewöhnlichen katarrhalischen resp. hypostatischen Pneumonie gesehen. Uebrigens war vorübergehend auch in diesem Falle an die Möglichkeit eines sogenannten primären Endothelkrebses der Pleura gedacht worden, doch war auch hier diese Diagnose, und zwar mit Rücksicht auf die Erscheinungen von Seiten der Lungen und ganz besonders mit Rücksicht auf die grosse Seltenheit dieser Krankheit, als unwahrscheinlich zurückgewiesen werden.

Die von Herrn Geheimrath Prof. Neumann am 6. Juni ausgeführte Autopsie ergab folgendes Resultat.

Anatomische Diagnose: Endothelkrebs der rechten Pleurahöhle. Linksseitiges abgekapseltes Empyem. Embolie der linken Lungenarterie. Embolisch-gangränöser Abscess im linken Unterlappen. Erweichte Thrombosen beider Schenkelvenen. Thrombosen beider Venae cephalicae. Thromben in den Prostatavenen und kleinen Nierenvenen. Miliare Nierenabscesse. Tumorknoten der linken Niere. Prostatahypertrophie, Blasenhypertrophie, Cystitis.

Sehr abgemagerter Körper mit atrophischer Muskulatur. Panniculus adiposus spärlich, sehr gelb. Die sehr dünnen Brust- und Bauchmuskeln sind von normaler Farbe und Transparenz. In der Bauchhöhle kein Flüssigkeitserguss, Dünndarmschlingen freiliegend, Netz nach links oben verlagert, Colon transversum in schräger Richtung von der rechten Fossa iliaca gegen den linken Rippenrand aufsteigend. Die Leber ragt mit dem unteren Rande unter dem rechten Rippenrande hervor. Magen stark collabirt, hinter der concaven Leberfläche gelagert. Zwerchfellstand: links IV. Intercostalraum, rechts V. Rippenknorpel. Nach Eröffnung des Thorax contrahirt sich die linke Lunge stark trotz Fixirung mit einzelnen Strängen. Rechts vordere Fläche des Oberlappens in grosser Ausdehnung adhärent. Zwischen Zwerchfell und Lunge ein mit Flüssigkeit erfüllter Raum. Letztere ist klar, röthlichgelb, ihre Quantität beträgt 200 ccm. Lage des Herzens normal. Im Herzbeutel geringe Menge gelber, klarer Flüssigkeit. Wenig pericardialer Panniculus adiposus. Herz klein, in den Höhlen Gerinnsel. Leichte Schlängelung und Sclerose der Kranzarterien an der Vorderfläche. An den Klappen keine wesentlichen Veränderungen, nur leichte Verdickungen. Kleine, flache, sclerotische Plaques an den Aortenklappen. Herzmuskulatur braun. In den abhängigen Theilen der linken Pleurahöhle befindet sich ein eitriges Exsudat mit einigen Blutklümpchen vermischt. Nach Herausnahme der linken Lunge zeigt sich die Oberfläche des Unterlappens mit einer netzförmigen, fibrinösen Exsudatschicht bekleidet, ebenso die Pleura costalis und mediastinalis. Die Lunge schimmert missfarbig durch die Pleura hindurch und lässt an der Basis des unteren Zipfels des Unterlappens eine fluctuirende Stelle durchfühlen. Nach oben ist das eitrige

Exsudat durch Adhäsionen scharf abgegrenzt gegen den Oberlappen, der einen normalen, stark anthrakotischen Pleuraüberzug hat. Nach oben erstreckt sich die Empyemhöhle bis 3 cm unterhalb der Spitze des Oberlappens. Auf dem Durchschnitte durch den Unterlappen zeigt sich derselbe durchsetzt von vielen gangränösen Heerden, in denen das Lungengewebe zu einer gallertigen, sulzigen, rothen Masse zerflossen ist, und die umgrenzt sind von einem eitrigen Demarcationsstreifen. Der grösste dieser Heerde nimmt den unteren vorderen Zipfel des Unterlappen ein und erstreckt sich von der Basis aufwärts in einer Länge von 9 cm und in einer Breite von 3 cm. Die anderen kleineren Heerde sind von derber Consistenz, dunkelroth, granulirt, ohne scharfe Demarcation. Einzelne sind von keilförmiger Gestalt. Der Hauptast der Lungenarterie, der in den Unterlappen führt, ist mit einem mässig festen, farblosen Pfropf verschlossen, der bis in den Hauptstamm hineinragt. An den mehr peripheren Aesten einzelne isolirte Pfröpfe. Die Bronchialverästelung ist stark injicirt und erfüllt mit missfarbigem eitrigen Secret, sowohl im Oberlappen als auch im Unterlappen. Bei der Herausnahme der rechten Lunge zeigt sich, dass an dem hinteren Rande eine nicht sehr ausgedehnte Verwachsung beider Pleurablätter besteht. Ausserdem finden sich kurze, dicke, strangartige Verdickungen an den Seitentheilen und an der Basis der Lunge. Die freien Theile der Pleura pulmonalis sind übersät mit zahlreichen, miliaren, tuberkelähnlichen Knötchen, deren Umgebung getrübt ist. Dieselben sind besonders reichlich hinten und seitlich. Oberfläche des Mittel- und Unterlappens frei. Unterlappen stark deformirt und verkleinert, die basale Fläche hat einen Durchmesser von 4 cm. An mehreren Stellen flache Einziehungen, Pleura trübe. Aehnlich ist der Zustand des ebenfalls stark verkleinerten Mittellappens, der mit dem Oberlappen zum grossen Theile verwachsen ist. Pleura costalis theils von einer grösseren Zahl linsen- bis kleinbohnengrosser, isolirter prominenter Knötchen eingenommen, zum Theil mit klappentörmigen, breiteren und schmäleren Strängen verdickt, dieselben bilden zum Theil ein Netz, in dessen Maschen die Pleura Fenster bildet. Ausserdem zeigt sich auch hier eine ganze Menge miliarer und submiliarer Knötchen. Einige der Pleuraknötchen sind fast knorpelhart, zeigen auf dem Durchschnitte ein ähnliches Aussehen wie hyaliner Knorpel. Die meisten sehen sehnig fibrös aus. Die Pleura costalis dringt mit einer Falte in eine tiefe Furche des Oberlappens ein. Am hinteren unteren Rande der Pleura costalis, in der Gegend des Zwerchfellansatzes, ein paar derbe Geschwulstplatten. Die Pleura des Zwerchfelles ist stark verdickt, flachhöckerig. Auf Durchschnitten zeigen sich zum Theil derbe Knoten, die durch die ganze Dicke der Pleura und der Zwerchfellmuskulatur hindurchgehen. Der entsprechende Peritonealüberzug lässt keine Abnormität erkennen. In den aufgeschnittenen Bronchen dickes, puriformes Secret. Die Pulmonaläste erscheinen frei von Thromben. Bronchialdrüsen mässig vergrössert, weich, anthrakotisch. Milz geschwellt, weich, roth. Kapsel etwas trübe. Auf dem Durchschnitte Pulpa zerfliesslich, weich. Linke Niere klein. Fettkapsel dünn. Die fibröse Kapsel lässt sich nur schwierig abziehen. Auf der Oberfläche prominirt ein weisses, hartes Geschwulstknötchen. Ferner zeigt sich eine am convexen Rande ge-

legene Gruppe miliarer Abscesse. Flache röthliche Narben. Auf dem Durchschnitte eine erbsengrosse Cyste. Das Becken und die Kelche haben eine blasse Schleimhaut. Am Hilus eine bohnengrosse, harte, geschwulstinfiltrirte Drüse. Rechte Niere klein. Oberfläche glatt, kleine Cyste. Fettkapsel dünn, fibröse Kapsel schwer abziehbar. Schleimhaut des Nierenbeckens und der Nierenkelche blass. Im Magen ausgebildete Gastromalacie des Fundus, sonst keine Veränderungen. Das Duodenum enthält einen zähen, galligen Schleim, aus der Mündung des Ductus choledochus quillt auf Druck ein dicker, galliger Schleimpfropf heraus. Leber ziemlich klein. Ueber die convexe Fläche des rechten Lappens verläuft eine Schnürfurche in horizontaler Richtung. Leber auf dem Durchschnitte bräunlich, Centra der Acini intensiv gefärbt. Die beiden Venae iliacae communes und externae sind in ihrem Verlaufe bis zum Ligamentum Poupartii stark ausgedehnt und erfüllt mit einem der Wand fest anhaftenden, dunkelrothen Gerinnsel, dessen Inneres entfärbt, erweicht erscheint, so dass sich ein centraler Canal gebildet hat. Aufwärts schliessen sich frische, succulente, drusige Leichengerinnsel an. Venae cephalicae an beiden Armen zu derben Strängen umgewandelt, die etwas knotig verdickt erscheinen und fest anhaftende Pfröpfe umschliessen. Die prävertebralen Lymphdrüsen sind vergrössert, von harter Consistenz und blasser Farbe. Die Venen in den Plexus prostatici sind thrombosirt. In der Blase etwa 150 ccm zersetzt riechender Harn. Prostata mässig fest, klein apfelgross. Blase dilatirt. Blasenwand dick. Innenfläche der Blase trabeculär gebaut. Schleimhaut in Gestalt kleiner Recessus zwischen den muskulösen Balken ausgestülpt. Schleimhaut stark geröthet, am Trigonum kleine, flache, necrotische Inseln. Mastdarm stark contrahirt, mit blasser Schleimhaut. Im ganzen Dünndarm galliger, dünnflüssiger Inhalt, im Dickdarm Kothballen. Schleimhaut des oberen Darmtractus leicht geröthet, im Ileum nur vereinzelte stärker geröthete Stellen. Im Coecum Schleimhaut stark geröthet. Processus vermiformis mit zähem, weissem Schleim erfüllt. Dickdarmschleimhaut mit zähem, fest anhaftendem Schleim bedeckt. —

An der Punctionsstelle liegt in der Rückenmuskulatur eine ca. halbbohnengrosser, harter, weisser Geschwulstknoten.

Der Sectionsbefund war nun auch in diesem Falle recht merkwürdig. Die mässige, diffuse, mehr oder minder gleichmässige Verdickung der gesammten Pleura, besonders in den unteren Abschnitten derselben, war auch hier nicht mit dem Bilde einer secundären Carcinose oder Sarkomatose zu vereinigen. Vielmehr musste es sich nach dem ganzen Befunde auch in diesem Falle um einen Fall von sogenanntem primären Endothelkrebs der Pleura handeln. Doch hatten wir es hier offenbar mit einem wenig ausgebildeten Falle zu thun, und war hier auch allem Anscheine nach nicht diese Geschwulstbildung die Todesursache gewesen, sondern die zahlreichen hämorrhagischen Lungeninfarcte, von denen einzelne bereits in Abscedirung und Gangränescirung übergegangen waren, und das im Anschluss hieran

entstandene jauchige Pleuraempyem. Uebrigens waren in diesem Falle nicht nur, wie im ersten Falle, in der Rückenmuskulatur an der Punktionsstelle, sondern auch in einer retroperitonealen Lymphdrüse am Hilus der linken Niere und in der Rinde der linken Niere secundäre Geschwulstknoten aufgetreten. Doch ergab sich auch hieraus keine Schwierigkeit für die Beurtheilung, da schon früher gelegentlich in den abdominalen Lymphdrüsen und in den grossen drüsigen Organen des Abdomens secundäre Geschwulstknoten zur Beobachtung gekommen waren.

Ob es sich nun in der That auch in diesem Falle um einen sogenannten primären Endothelkrebs der Pleura handelte, musste auch hier die weitere mikroskopische Untersuchung ergeben. Zu diesem Zwecke wurden Stücke von der Lungenpleura sammt der Lunge, von der Rippenpleura, von den Geschwulstplatten am Zwerchfellansatz, vom Zwerchfell, der Knoten aus der Rückenmuskulatur, Stücke von der Lymphdrüse am Hilus der linken Niere und vom Knoten in dieser Niere in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und mit dem Mikrotom geschnitten. Alsdann wurden die Schnitte für die histologische Untersuchung mit Hämatoxylin-Eosin und Pikrocarmin (Neumann) gefärbt.

An diesen Schnittpräparaten zeigten die Lungenpleura und die Rippenpleura eine durchschnittliche Dicke von 1,25 mm, die Geschwulstplatten am Zwerchfellansatz eine maximale Dicke von 7 mm. Die Zwerchfellpleura war durchschnittlich 1,5 mm, die entsprechende Zwerchfellmuskulatur 3 mm (der Durchmesser der Geschwulstknoten schwankte zwischen 1,5 und 4 mm) und das entsprechende Zwerchfellperitoneum 1 mm dick. Der grösste Geschwulstknoten in der Rückenmuskulatur hatte eine Dicke von 2,5 und eine seitliche Ausdehnung von 5 bezw. 12 mm, die mit Geschwulstmassen infiltrirte Lymphdrüse am Hilus der linken Niere hatte einen Durchmesser von 7 und der Geschwulstknoten in der Rinde der linken Niere einen solchen von 5 mm.

Von einem die Oberfläche der Lungenpleura überziehenden Endothel war nirgends etwas zu finden. Ueberall wurde die Oberfläche von einer dünnen Schicht sehr kernarmen Bindegewebes gebildet, die nur hier und da mit dünnen fibrinösen Auflagerungen bedeckt war. Diese oberflächliche Schicht grenzte sich durch eine meistens dünne, stellenweise aber auch sehr dicke Fibrinschicht von den tieferen Schichten der Pleura ab, die sich vielfach als ein kernarmes Bindegewebe mit etwas verdickten und glänzenden Fibrillen präsentirten, in das zahlreiche Nester von Geschwulstzellen eingelagert

waren. Letztere zeigten in den verschiedenen Schichten eine ausserordentlich wechselnde Grösse und Form. In den obersten und in den tiefsten Schichten waren sie klein und hatten meistens eine mehr oder weniger rundliche Gestalt, in den mittleren waren sie etwas grösser und hatten eine längliche, häufig auch eine etwas verzweigte Gestalt. Sie füllten die Alveolen, in denen sie lagen, gewöhnlich vollständig aus. Ausser diesen kleinen Geschwulstzellennestern sah man stellenweise auch grosse Nester, die fast die ganze Pleura durchsetzten und die Oberfläche derselben in Gestalt von flachen Buckeln verwölbten. Zuweilen lagen sie in grossen Zwischenräumen von einander entfernt, zuweilen lagen sie in kleinen Gruppen dicht nebeneinander und waren von einander nur durch dünne Bindegewebssepten getrennt. Sie hatten durchweg eine mehr oder weniger rundliche Form. Die Geschwulstzellen waren von sehr wechselnder Grösse und Form und hatten einen resp. mehrere grosse bläschenförmige Kerne mit Kernkörperchen. Im Protoplasma zeigten sich hier und da kleine Vacuolen. Die Kerne zeigten bisweilen Andeutungen von mitotischen Kerntheilungsfiguren, meistens Monaster- oder Diasterformen. Hier und da bemerkten wir auch Zelleneinschlüsse, dieselben präsentirten sich meistens als grosse, homogene, stark lichtbrechende Kugeln, die sich durch einen schmalen ringförmigen Saum vom Zellleibe absetzten, dessen Kern schalenförmig an die Seite gedrückt war. Die Zelleinschlüsse zeigten hin und wieder auch Kerne und verhielten sich dann den Farbstoffen gegenüber wie die übrigen Zellen. Die Zellen zeigten fast durchweg eine gute Kernfärbung, doch hatten viele nur eine schwache Kernfärbung angenommen. Meistens lagen die Geschwulstzellen, speciell in den grösseren Vacuolen, in grösseren und kleineren Gruppen zusammen, die von einander durch kleine Lücken getrennt waren. In einzelnen Geschwulstzellennestern konnte man ein centrales Lumen und eine regelmässige Wandbekleidung aus hohen cylindrischen Zellen mit länglichen peripher gestellten Kernen unterscheiden, Bilder, die ausserordentlich an Querschnitte von Drüsenschläuchen erinnerten. An anderen Stellen der Pleura war von einer derartigen Zusammensetzung der Geschwulstmassen aus Bindegewebsstroma und Geschwulstzellennester so gut wie garnichts zu erkennen. Alsdann waren die Geschwulstzellennester sehr klein, und bisweilen bestand das gesammte Geschwulstgewebe nur aus mehr oder weniger spindelförmigen Zellen mit länglichen Kernen. Zwischen den Bildern, die die Structur eines Carcinoms, und denen, die die Structur eines Spindelzellensarkoms zeigten,

konnte man alle möglichen Uebergangsformen bemerken. Im Allgemeinen verloren die Geschwulstzellen mit dem Zurücktreten des Bindegewebsstroma mehr und mehr ihre rundliche Gestalt, um allmählich in den Typus der Spindelzellen überzugehen. Gerade diese Uebergangsformen, wo man also ein spärliches Bindegewebsstroma und dünne, langgestreckte, vielfach netzförmig unter einander zusammenhängende und im Wesentlichen der Pleuraoberfläche parallel laufende Geschwulstzellennester sah, machten es uns ausserordentlich wahrscheinlich, dass wir es hier mit den veränderten Lymphgefässen resp. Lymphspalten zu thun hatten. Immerhin konnten wir nirgends einen directen Uebergang der diese Lymphbahnen auskleidenden Endothelien in Geschwulstzellen mit absoluter Sicherheit constatiren.

Das gesammte bindegewebige Stroma zeigte eine starke, meistens diffuse, vielfach aber auch circumscripte Durchsetzung mit Rundzellen. An manchen Stellen, speciell in den oberen Schichten der Geschwulstmassen, war es zur Entstehung von ausgedehnten herdförmigen Rundzelleninfiltrationen gekommen. Hier und da sahen wir kleine Arterien, deren Lumina durch ein mehr oder minder kernarmes Bindegewebe verschlossen war, und die umgeben waren von einer dicken Schicht auffallend kernarmen Bindegewebes, in dem vielfach dünne, langgestreckte, concentrisch angeordnete Geschwulstzellenstränge verliefen.

Vielfach sah man auch strotzend gefüllte Venen, deren Blutsäulen eine deutliche Vermehrung der Leukocyten erkennen liessen. In den tiefsten Schichten der Pleura war die Nachbarschaft des Lungengewebes durch eine mehr oder weniger reichliche Ansammlung von anthrakotischem Pigmente angedeutet.

Die Alveolarlumina waren vielfach mehr oder weniger verengert resp. ganz aufgehoben. Soweit sie erhalten waren, waren sie mit grossen gequollenen Alveolarepithelien, Leukocyten, kohlepigmenthaltigen Zellen und Detritusmassen mehr oder weniger gefüllt. Häufig fanden wir hier auch Zellen von riesigen Dimensionen und einem ungewöhnlichen Kernreichthum (20, 30 und mehr Kerne). Dieselben zeigten zum Theil den Typus von Sarkomriesenzellen, indem die Kerne diffus über das ganze Protoplasme verbreitet waren, zum Theil den von Tuberkelriesenzellen, indem die Kerne eine periphere Anordnung zeigten. Dazwischen gab es alle möglichen Uebergangsformen. Hier und da sah man in diesen Zellen etwas anthrakotisches Pigment. Offenbar handelte es sich hier um Fremdkörperriesenzellen.

Stellenweise sahen wir grössere und kleinere Bronchiallumina, deren Wandungen zahlreiche tiefe sinuöse Ausbuchtungen aufwiesen. Meistens waren sie mehr oder weniger vollständig mit Leukocyten und cylindrischen Bronchialepithelien ausgefüllt. In manchen Bronchiallumina sahen wir auch stellenweise ein hohes Flimmerepithel der Wand aufsitzen, und alsdann waren auch Flimmerepithelien dem zelligen Bronchialinhalte beigemengt. Schliesslich bemerkten wir auch Bronchiallumina, die zum Theil ein einfaches cubisches oder cylindrisches Epithel als glatten Wandbelag, zum Theil ein üppig gewuchertes cylindrisches Epithel zeigten, das auf dem Durchschnitt ausserordentlich an den Bau tubulöser Drüsen erinnerte und zusammen mit anderen zelligen Elementen die Bronchiallumina mehr oder weniger vollständig ausfüllte. Allem Anscheine nach handelte es sich hier um sogenannte atypische Epithelwucherungen, wie sie zuerst genauer von Friedländer beschrieben worden sind als reactive Begleiterscheinungen der verschiedensten Krankheitsprocesse.

Die Interalvealarsepta waren vielfach mehr oder weniger verdickt. Stellenweise war es zu einer mächtigen Wucherung des interstitiellen Gewebes gekommen, wobei die alveoläre Structur vollständig verloren gegangen war. Alsdann sah man gewöhnlich massige Anhäufungen von anthrakotischem Pigmente. Vielfach sahen wir auch grössere und kleinere Blutgefässe, die meistens durch die mächtige Entwicklung ihrer Muskulatur als Arterien gekennzeichnet waren und in ihren Lumina bald einen solitären mächtigen Thrombus, bald mehrere kleinere Thromben, bald beides nebeneinander beherbergten. Dieselben bestanden im Wesentlichen aus Fibrin, zeigten gewöhnlich einen mehr oder weniger breiten Saum von Bindegewebe, waren vollständig oder nur in ihren peripheren Abschnitten von einem bindegewebigen Netzwerk durchzogen und hingen meistens an mehreren Stellen durch dickere oder dünnere Bindegewebsstreifen mit der verdickten Intima zusammen. Im Uebrigen waren die Blutgefässe mit Blut gefüllt, in dem häufig eine Vermehrung der Leukocyten bemerkt wurde.

In einzelnen Blutgefässen war es um einen kleinen Thrombus zur Entwicklung eines massigen Bindegewebes gekommen, das überall direkt in die Intima überging. Offenbar handelte es sich um Fibrinthromben im Zustande der bindegewebigen Organisation.

Die Venen waren meistens stark gefüllt, und ihre Blutsäulen liessen eine deutliche Vermehrung der Leukocyten erkennen. An vielen Stellen, speciell in der Umgebung der Geschwulstzellennester, sah man grössere und kleinere Häufchen von Zellen mit einem

hellbräunlichen Pigmente, stellenweise lag dasselbe auch frei im Gewebe. Dasselbe gab durchweg eine deutliche Hämosiderinreaction.

Die peripheren Lungenpartien zeichneten sich durch einen auffallend grossen Reichthum an anthrakotischem Pigmente aus. Vielfach sahen wir daselbst grössere und kleinere Geschwulstzellennester. Bisweilen sahen wir auch grössere und kleinere Lymphgefässe, deren Lumina vollständig von Geschwulstmassen ausgefüllt waren, dieselben bestanden im wesentlichen aus grossen, spindelförmigen Zellen, wie wir sie bereits in der Pleura beschrieben haben.

In einem grossen Bezirk hatte das gesammte Lungengewebe eine auffallend schlechte oder gar keine Kernfärbung angenommen. Nach der Pleura hin war dieser Bezirk von einem mächtigen Granulationsgewebe umsäumt. In diesen Partien machten wir einen interessanten Nebenbefund, auf den wir im zweiten Theile dieser Arbeit des Genaueren eingehen werden.

Die Rippenpleura bot im Wesentlichen dieselben Verhältnisse wie die Lungenpleura. Ebenso das Zwerchfellperitoneum, doch waren hier die einzelnen Veränderungen nur sehr wenig ausgebildet. Die Geschwulstplatten am Zwerchfellansatze erwiesen sich im Wesentlichen als ein bindegewebiges Stroma mit eingelassenen Nestern von Geschwulstzellen. Das Bindegewebe war in den mittleren Partien, sehr kernarm, in den oberflächlichen etwas kernreicher, die Fibrillen waren stark verdickt und glänzend und lagen in dicken Bündeln zusammen, die sich in den verschiedensten Richtungen innig durchflochten. Die Geschwulstzellennester waren in den mittleren Partien sehr spärlich, klein, hatten eine rundliche oder längliche Gestalt und füllten die Alveolen, in denen sie lagen, völlständig aus. In den oberflächlichen Partien waren sie erheblich zahlreicher, grösser, hatten ebenfalls eine rundliche oder längliche Form, füllten aber die Alveolen nie ganz vollständig aus. Vielfach wurde die Muskulatur von flächenhaft ausgedehnten Geschwulstmassen durchsetzt, die sich im Wesentlichen als ein bindegewebiges Stroma mit eingelagerten Geschwulstzellennestern darstellten. Die mittleren Lagen dieser Schicht, die in ihrem Aufbau den centralen Partien der Knoten entsprechen, zeigten ein sehr kernarmes Bindegewebe mit stark verdickten und glänzenden Fibrillen. Nur hier und da wurde dieses Stroma von dünnen, langgestreckten Geschwulstzellenhaufen durchzogen. In den oberen und tieferen Lagen dieser Schicht war das Bindegewebe kernarm, die Fibrillen mässig verdickt und glänzend. Das Bindegewebe wurde von zahl-

reichen, dicken, langgestreckten, bisweilen unter einander zusammenhängenden Geschwulstzellenhaufen durchzogen. Einzelne Geschwulstzellennester zeigten ein centrales Lumen wobei die cylindrischen und mit länglichen, peripher sitzenden Kernen versehenen Geschwulstzellen eine regelrechte Wandbekleidung bildeten, Bilder, die durchaus den Bau tubulöser Drüsen vortäuschten. Vielfach zeigten sich, speciell in den mittleren Lagen, grössere und kleinere Arterien, deren Lumina durch kernarmes Bindegewebe verschlossen waren und die eingescheidet waren von einer oder mehreren Schichten kernarmen Bindegewebes, in deren Interstitien dünne, concentrisch angeordnete Geschwulstzellenstränge, und in deren Peripherie gewöhnlich mächtige circumscripte Rundzelleninfiltrationen lagen. Hier und da bemerkte man auch grössere oder kleinere Arterien, deren Intima verdickt war und mit hohen Falten nach dem Lumen hin vorsprang, das mit zahlreichen polynucleären Leukocyten und spärlichen rothen Blutkörperchen angefüllt war. Stellenweise sah man diffuse oder circumscripte Einlagerungen von hellbräunlichen Pigment, das eine deutliche Hämosiderinreaction gab. Vielfach war es auch, speciell in den oberen und tieferen Lagen, zu circumscripten oder diffusen Rundzelleninfiltrationen des bindegewebigen Stromas gekommen.

Das Muskelgewebe selbst zeigte hochgradige Veränderungen. In den mittleren Lagen war von Muskelgewebe nichts zu finden. Dasselbe tauchte erst in den oberen und tieferen Lagen in Gestalt dünner Schichten von mehr oder weniger atrophischen Muskelfasern auf. Je mehr man sich der Pleura und dem Peritoneum näherte, um so reichlicher wurde das Muskelgewebe. Die den mittleren Lagen zunächst gelegenen Muskelfasern waren meistens mehr oder weniger atrophisch, die quergestreifte Substanz war vielfach ganz geschwunden. Bisweilen fand man dicht neben atrophischen Fasern oder auch ganz isolirt im Geschwulstgewebe, Muskelfasern, die eine normale Dicke hatten, und solche, die als hypertrophisch zu bezeichnen waren. Die atrophischen Muskelfasern zeichneten sich meistens durch einen grossen Kernreichthum aus, der stellenweise so stark war, dass die Muskelfasern auf Längsschnitten leicht varicöse Anschwellungen zeigten und sich auf Querschnitten als grosse Kernhaufen darstellten. Auch zeigten die atrophischen Muskelfasern vielfach einen mehr oder weniger ausgebildeten Ueberzug von feinkörnigem, hellbräunlichem Pigmente, das eine deutliche Hämosiderinreaction gab. Dieser Kernreichthum und diese Pigmentirung waren für die atrophischen Muskelfasern ausserordentlich charakteristisch. Stellenweise waren die Muskelfasern bis auf dünne

Stränge von Kernen und Pigmentkörnchen völlig zu Grunde gegangen. Je weiter man sich von den mittleren Lagen entfernte, um so normaler wurde das Muskelgewebe, allmählich verloren die Muskelfasern ihren Kernreichthum und ihre Pigmentirung und nahmen ein normales Caliber an. Am dichtesten waren die Lagen atrophischer Muskelfasern nach der Pleura hin entwickelt. Auch dicht unter derselben stiess man noch immer auf athrophische Fasern, während unter dem Peritoneum schon vielfach normale Fasern lagen. Ausser diesen atrophischen Muskelfasern bemerkte man nun bisweilen an den Stellen, wo die Entwicklung der Geschwulstzellennestər bis tief in das Muskelgewebe hineinging, mitten unter mehr oder weniger normalen Muskelfasern auch solche, die auf dem Querschnitte grössere oder kleinere ringförmige oder sichelförmige Figuren zeigten. Im Lumen dieser Ringe sah man meistens grössere oder kleinere Nester von Geschwulstzellen liegen. Bisweilen zeigten diese Muskelfaserquerschnitte nur eine normale Grösse, gewöhnlich waren sie aber erheblich grösser und übertrafen die normale Grösse um das drei und vierfache. Je grösser diese Ringe waren, um so dünner waren sie auch, und um so grösser waren die in ihnen liegenden Geschwulstzellennester. Diese Ringe, speciell die grösseren und dünneren, zeigten meistens einen mehr oder weniger welligen Contur der in seinem Verlauf dem Contur der Geschwulstzellenhaufen entsprach. An den Ringen, die Muskelfaserquerschnitten von normaler oder doppelter Grösse entsprachen, konnte man bei leicht schräger Schnittführung eine deutliche Querstreifung der contractilen Substanz erkennen. An den noch grösseren Ringen kann man bei leicht schräger Schnittführung nur Spuren von Querstreifung erkennen. Die sichelförmigen Muskelfaserquerschnitte präsentirten sich ganz ebenso in allen möglichen Grössen.

Neben diesen ringförmigen, mit Geschwulstzellen gefüllten Muskelfaserquerschnitten sahen wir hier und da auch lemniscatenförmige, rosettenförmige, nierenförmige, S-förmige, deren Lumina entweder ganz leer waren oder einen aus wenigen Geschwulstzellen bestehenden Inhalt zeigten. Die nämlichen Erscheinungen konnten wir hier und da auch auf Schrägschnitten durch Muskelfasern, die mit Geschwulstzellen gefüllt waren, constatiren. Nur traten hier an Stelle der kreisförmigen Conturen elliptische. Selten kamen grössere Längsschnitte durch solche mit Geschwulstzellen gefüllte Muskelfasern zur Beobachtung. So sahen wir Muskelfasern, die eine kurze Strecke weit eine normale Dicke und auch im Uebrigen eine normale Beschaffenheit zeigten und dann plötzlich an einer

Stelle in zwei schmale Streifen auseinanderwichen, zwischen denen eine Reihe von grösseren und kleineren Geschwulstzellenhäufchen lag.

Diese Befunde liessen wie im Falle I nur die Deutung zu, dass es zu einem Hineinwachsen der Geschwulstmassen in die Muskelfasern und zu einem Fortwuchern in denselben gekommen war. An den Kernen dieser Muskelfasern war ebenso wie im Falle I keine nennenswerthe Veränderung zu bemerken, im besonderen keine Vermehrung.

In den das Muskelgewebe durchziehenden Geschwulstplatten und in der nächsten Nachbarschaft derselben war das interstitielle Bindegewebe der Muskulatur meistens stark vermehrt und zeigte vielfach eine diffuse oder circumscripte Rundzelleninfiltration.

Die in der Muskelschicht liegenden um die Pleura und das Peritoneum nach beiden Seiten mehr oder weniger vorbuckelnden Geschwulstknoten zeigten eine sehr verschiedene Grösse und Formation.

So sah man zunächst kleine Knoten, die sich im Wesentlichen als ein kernarmes Bindegewebe mit etwas verdickten und glänzenden Fibrillen darstellten, in das zahlreiche Geschwulstzellennester eingelagert waren, und zwar war die Vertheilung von Bindegewebsstroma und Geschwulstzellennestern überall eine ziemlich gleichmässige. In den centralen Partien der Knoten waren die Geschwulstzellennester rundlich oder unregelmässig sternförmig. In den peripheren Partien zeigten die Geschwulstzellennester fast durchweg eine langgestreckte Form und eine concentrische Anordnung. Ferner sah man kleine Knoten, die sich im Wesentlichen als ein äusserst kernarmes Bindegewebe mit sehr stark verdickten und glänzenden Fibrillen darstellten, in das nur äusserst spärliche Geschwulstzellennester eingelagert waren. Nur in den peripheren Partieen dieser Knoten sah man ein paar dünne, langgestreckte, Geschwulstzellennester in concentrischer Anwendung liegen. Auch in diesen Knoten zeigten sich hier und da kleine Arterien, deren Lumina durch kernarmes Bindegewebe verschlossen waren. Offenbar stellte die zweite Art der Knoten eine vorgeschrittene, ältere Form der Geschwulstbildung dar. Weiterhin traf man auf grosse Knoten, die in ihren einzelnen Partien die beiden soeben beschriebenen Formationen zur Darstellung brachten. In den centralen Partien trat die Bindegewebsentwicklung ausserordentlich in den Vordergrund. Das Bindegewebe war ausserordentlich kernarm, die Fibrillen sehr stark verdickt und glänzend. Nur stellenweise wurde dieses Stroma von dünnen, langgestreckten Geschwulstzellen durchzogen. Stellenweise sah man grössere und kleinere Bündel von meist quergetroffenen

glatten Muskelfasern, die von einer dicken Kapsel sehr kernarmen Bindegewebes umschlossen waren und vielleicht die Residuen von kleinen Arterien darstellten. In den peripheren Partien trat die Entwicklung von Geschwulstzellennestern in den Vordergrund. Das Bindegewebe war kernarm, die Fibrillen etwas verdickt und glänzend. Das Stroma wurde von breiteren und schmäleren, langgestreckten, verzweigten und vielfach netzförmig mit einander zusammenhängenden Geschwulstzellennestern durchzogen.

An manchen Stellen war es in den peripheren Partien dieser Knoten zu einer ausserordentlich massigen Entwicklung von Geschwulstzellennestern gekommen. Bisweilen erstreckte sich diese massige Entwicklung von Geschwulstzellennestern bis zur Mitte der Knoten, so dass das vorherrschend bindegewebige Centrum derselben in einzelne Lappen zerklüftet wurde. An anderen Stellen beschränkte sich in den peripheren Partien dieser Knoten die Entwicklung von Geschwulstzellennestern auf eine dünne Schicht, so dass an diesen Stellen das bindegewebige Centrum dieser Knoten bis fast an die Oberfläche derselben reichte. Hier und da sah man kleine Arterien, deren Lumina von einem kernlosen Bindegewebe ausgefüllt waren, und eine mehr oder weniger ausgesprochene Einwanderung von Rundzellen. Das Muskelgewebe selbst zeigte hochgradige Veränderungen. Bei den zuerst beschriebenen kleinen Knoten, in denen es zu einer mehr oder minder gleichmässigen Vertheilung von Bindegewebe und Geschwulstzellennestern gekommen war, war in den centralen Partien nichts von Muskelgewebe zu sehen, dagegen hatte sich dasselbe in den peripheren Partien noch vielfach in dünnen Lagen erhalten. Bei den weiterhin beschriebenen kleinen Knoten, die im Wesentlichen aus Bindegewebe bestanden und nur hier und da eine äusserst dürftige Vertheilung von Geschwulstzellennestern zeigten, sah man nur in der alleräussersten Peripherie ganz spärliche Reste von Muskelgewebe. Bei den grossen Knoten schliesslich, wo in den centralen Partieen das Bindegewebsstroma und in den peripheren Partieen die Geschwulstzellenmassen überwogen, fanden sich ebenfalls nur in den oberflächlichen Schichten dieser Knoten dickere und dünnere Lagen von Muskelgewebe, die vielfach eine concentrische Anordnung zeigten. Eine gleiche concentrische Anordnung liessen vielfach auch die den Knoten benachbarten Lagen von Muskelgewebe erkennen. Die dem Centrum aller dieser Knoten zunächst gelegenen Muskelfasern waren mehr oder weniger atrophisch. Bisweilen war von der quergestreiften Substanz fast garnichts mehr zu erkennen. Vielfach zeichneten sich diese atrophischen

Muskelfasern (im Gegensatze zu Fall I) durch einen ausserordentlichen Kernreichthum aus, der oft so stark war, dass die in der Längsrichtung getroffenen Muskelfasern leichte varicöse Anschwellungen zeigten. Auch sah man häufig Muskelfaserschnitte, die eine mehr oder weniger normale Grösse zeigten und sich im Wesentlichen als grosse Kernhaufen darstellten, wobei die Kerne mit Vorliebe in den peripheren Schichten der contractilen Substanz sassen. Eine weitere Erscheinung an den atrophischen Muskelfasern (ebenfalls im Gegensatze zu Fall I) war eine auffallende Pigmentirung. Die quergestreifte Substanz erschien vielfach von einer mehr oder minder dicken Schicht feinkörnigen, hellbräunlichen Pigmentes überzogen, das eine deutliche Hämosiderinreaction gab. Auf Querschnitten durch solche Muskelfasern sah man deutlich, wie das Pigment in der Peripherie der quergestreiften Substanz sass und etwas auch die äussersten Schichten der contractilen Substanz durchsetzte. Ganz besonders reichlich fand man dieses Pigment an ganz dünnen Muskelfasern, die fast garnichts mehr von der quergestreiften Substanz erkennen liessen. Die starke Kernwucherung und die reichliche Pigmentirung gaben den atrophischen Muskelfasern ein so characteristisches Gepräge, dass wir im Stande waren, auch die Muskelfasern zu erkennen, wo sich dieselben nur als dickere oder dünnere Stränge von Kernen und Pigmentkörnchen präsentirten. Je mehr wir uns von dem Centrum der Knoten entfernten, um so normaler wurde das Muskelgewebe, die Kernwucherung, die Pigmentirung traten mehr und mehr zurück, und schliesslich stiessen wir in grösserer oder geringerer Entfernung von dem Centrum resp. von der Peripherie der Knoten auf Lagen normaler Muskelfasern. So fanden wir gewöhnlich zwischen diesen Knoten einerseits und der Pleura und dem Peritoneum andererseits auch dicht unterhalb der serösen Häute nur spärliche Lagen mehr oder weniger atrophischer Muskelfasern, dagegen zwischen den einzelnen Knoten, wenn dieselben nicht allzu dicht neben einander lagen, alle möglichen Uebergänge zwischen atrophischen und normalen Muskelfasern. Im Allgemeinen war das Muskelgewebe in der Nachbarschaft der Knoten um so reichlicher zu finden, je reichlicher in den peripheren Partieen der Knoten die Geschwulstzellennester waren. In den Geschwulstknoten, die im Muskelgewebe sassen, und in der nächsten Nachbarschaft derselben war das interstitielle Bindegewebe der Muskulatur mehr oder weniger vermehrt und zeigte eine bald mehr diffuse, bald mehr circumscripte Infiltration mit Rundzellen.

Der Geschwulstknoten in der Rückenmuskulatur präsentirte

sich im Wesentlichen als ein mehr oder weniger kernarmes Bindegewebe mit mässig verdickten und glänzenden Fibrillen, in das Geschwulstzellennester eingelagert waren. In den centralen Partien des Knotens waren dieselben nur sehr spärlich und klein, in den peripheren dagegen etwas reichlicher und grösser. Sie zeigten fast durchweg eine langgestreckte, bisweilen etwas verzweigte Form und eine concentrische Anordnung. Stellenweise sah man kleine Arterien, deren Lumina durch kernarmes Bindegewebe verschlossen waren. An anderen Stellen war es zur Einlagerung von feinkörnigem, hellbräunlichen Pigmente gekommen, das eine deutliche Hämosiderinreaction gab. In allen Theilen bemerkt man eine bald mehr diffuse, bald mehr circumscripte Rundzelleninfiltration. Von Muskelgewebe war in den centralen Partien des Knotens nur sehr wenig zu finden. Die Muskelfasern zeigten daselbst eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie, hie und da auch eine mässige Kernwucherung. Erheblich reichlicher war das Muskelgewebe in den peripheren Partien zu finden. Vielfach zeigten hier die Muskelfasern eine mehr oder minder normale Beschaffenheit. Ueberall war das interstitielle Bindegewebe der Muskulatur mehr oder minder vermehrt. Die Peripherie des Knotens wurde von einer dicken Bindegewebskapsel gebildet, die meistens eine diffuse, stellenweise aber auch, speciell in den tieferen Lagen, eine circumscripte Infiltration mit Rundzellen zeigte. Auch in der diesen Knoten benachbarten Muskulatur konnte eine mehr oder weniger ausgesprochene Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes constatirt werden.

Die am Hilus der linken Niere gelegene retroperitoneale Lymphdrüse wurde von einem grossmaschigen Netzwerke durchzogen, dessen Balken aus einem kernarmen Bindegewebe mit verdickten und glänzenden Fibrillen bestanden, in das Geschwulstzellennester eingelagert waren. Stellenweise war es in diesem Balkenwerk zu kugeligen Bildungen gekommen, die aus einem sehr kernarmen Bindegewebe mit stark verdickten und glänzenden Fibrillen und eingelagerten Geschwulstzellennestern bestanden. Die Geschwulstzellennester waren in den Netzbalken mässig zahlreich, in den kugeligen Partien dagegen sehr spärlich. Meistens waren sie klein und hatten eine langgestreckte Form. Die grossen Maschen wurden am häufigsten von Rundzellen und Geschwulstzellen, seltener von Rundzellen allein oder von Geschwulstzellen allein ausgefüllt. Die Rundzellen lagen meistens in einem feinen fibrillären Reticulum. Da wo Rundzellen und Geschwulstzellen in den Maschen lagen, lagen die Geschwulstzellen entweder in kleinen Haufen und Strängen

zusammen und waren alsdann vielfach durch ganz dünne Bindegewebssepten von den Rundzellen abgesondert, oder sie lagen einzeln neben und zwischen den Rundzellen. Hier und da sahen wir auch mehrere Geschwulstzellennester in einem zierlichen bindegewebigen Netzwerk liegen. Die ganze Lymphdrüse war von einer dünnen Kapsel kernarmen Bindegewebes mit etwas verdickten und glänzenden Fibrillen umschlossen. Dicht unter dieser Kapsel war es vielfach zu mächtigen, flächenhaft ausgedehnten Anhäufungen von grossen Geschwulstzellen gekommen, die stets durch eine dünne Lage kernarmen Bindegewebes von den Rundzellen abgesondert waren. Auch ausserhalb der Kapsel fand man in dem lockeren Bindegewebe und Fettgewebe hie und da kleinere Häufchen von Geschwulstzellen. Stellenweise sah man in dem Knoten kleine Arterien, deren Lumina durch kernarmes Bindegewebe verschlossen waren. Vielfach war es in dem Bindegewebsstroma zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen diffusen Rundzelleninfiltration gekommen.

Der Geschwulstknoten in der Rinde der linken Niere präsentirte sich im Wesentlichen als ein, speciell in den centralen Partien, sehr kernarmes Bindegewebe mit stark verdickten und glänzenden Fibrillen, in das Geschwulstzellennester eingelagert waren. In den centralen Partien, wo die Geschwulstzellennester mässig zahlreich und gross waren, war es zu einer ziemlich gleichmässigen Vertheilung von Bindegewebsstroma und Geschwulstzellenmassen gekommen. Letztere zeigten die bizarrsten Formen, bald waren sie rundlich, bald länglich, bald stark verzweigt oder sternförmig, vielfach hingen sie auch netzförmig unter einander zusammen. Hie und da sah man grössere oder kleinere, rundliche oder längliche Geschwulstzellennester, in denen die cylindrischen und mit länglichen, peripher sitzenden Kernen versehenen Zellen eine regelmässige Wandbekleidung bildeten und in ihrer Mitte ein rundliches oder längliches Lumen frei liessen, dass entweder leer war oder eine feinkörnige Masse enthielt. Bisweilen sah man auch in solchen Geschwulstzellennestern von einem im Centrum des Lumens gelegenen Punkte dünne Fädchen nach den wandständigen Zellen ausgehen. So entstanden Bilder, die ungemein an die Structur tubulöser Drüsen erinnerten. Ferner sah man auffallend grosse Geschwulstzellennester, die im Wesentlichen aus einem hohen, mehrschichtigen Cylinderepithel mit länglichen, peripher sitzenden Kernen bestanden. Dasselbe ragte papillenartig in grosse, unregelmässig gestaltete Lumina hinein, die mit einer feinkörnigen Masse grösserer und kleinerer hyaliner Kugeln (die grössten hatten die Grösse von

Leukocyten), polynucleären Leukocyten und fädigen Fibrinmassen angefüllt waren. In den peripheren Partien des Knotens traten die zahlreichen und kleinen Geschwulstzellennester viel mehr in den Vordergrund. Sie waren nur durch ganz dünne Septen von mässig kernreichem Bindegewebe von einander getrennt. Meistens zeigten sie eine längliche, vielfach aber auch eine unregelmässige verzweigte Form. Nach allen Seiten, sowohl nach der Capsula fibrosa als auch nach dem Nierengewebe hin, grenzte sich dieser Knoten durch eine dicke Kapsel von kernarmem Bindegewebe mit mässig verdickten und glänzenden Fibrillen ab, in das nach der Capsula fibrosa hin einzelne Fibrinstreifen und nach dem Nierengewebe hin einzelne Geschwulstzellennester eingelagert waren. Dieselben zeigten meistens eine langgestreckte Form und eine concentrische Anordnung. Auch ausserhalb der Kapsel stiess man, speciell nach der Tiefe hin, auf grössere und kleinere Geschwulstzellennester, die wiederum ausserordentlich an die Structur tubulöser Drüsen erinnern. Was das Nierengewebe betraf, so fanden sich im Innern des Knotens, speciell in den peripheren Partien desselben, bisweilen Glomeruli, die einen sehr wechselnden Kernreichthum zeigten. Das der Kapsel benachbarte Nierengewebe war vielfach normal bis auf eine mehr oder weniger ausgesprochene diffuse Rundzelleninfiltration. An anderen Stellen sahen wir Gruppen von dilatirten Harncanälchen, deren Epithelzellen ganz abgeflacht und deren Lumina von colloiden Massen ausgestopft waren. Die benachbarten Glomeruli waren meistens kernarm. Das interstitielle Bindegewebe war stark vermehrt und von einem wechselnden Kernreichthum. Einzelne Venen waren strotzend gefüllt, ihre Blutsäulen zeigten eine leichte Vermehrung der Leukocyten. Vielfach bestand eine starke, bald mehr diffuse, bald mehr circumscripte Rundzelleninfiltration. Stellenweise, speciell in der unmittelbaren Nachbarschaft des Knotens, war es zu mächtigen umschriebenen Rundzelleninfiltrationen gekommen. Uebrigens fanden wir auch in grösserer Entfernung von dem Knoten Partien mit stark vermehrtem interstitiellen Gewebe und verödeten Glomeruli.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte also, dass es sich im vorliegenden Falle um eine primäre Geschwulstbildung von Seiten der gesammten Pleura handelte, und dass dieselbe höchstwahrscheinlich hervorgegangen war aus einer massigen Proliferation der Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien und einer starken Vermehrung des bindegewebigen Stromas. Es handelte sich demnach um einen sogenannten primären Endothelkrebs der Pleura. Absichtlich haben

wir die Resultate der mikroskopischen Untersuchungen so ausführlich wiedergegeben, weil wir ausser den schon mehrfach beschriebenen Befunden ein paar Veränderungen constatiren konnten, die auf den ersten Blick nicht ganz in den Rahmen dieser Affection hineinzupassen schienen, und deren Zugehörigkeit zu dieser Affection deshalb erst exact bewiesen werden musste. Nach den bisherigen Untersuchungen war es in dem der Geschwulstbildung benachbarten Muskelgewebe nur zu einer mehr oder minder hochgradigen Atrophie ohne Kernwucherung gekommen, ohne dass die Geschwulstentwicklung über die Lymphgefässe und Lymphspalten hinausgegangen wäre. Auch hier sahen wir im Wesentlichen eine mehr oder weniger ausgesprochene Atrophie der Muskelfasern ohne Kernwucherung. Auch hier sahen wir im wesentlichen die Geschwulstmassen in den Lymphgefässen und Lymphspalten liegen. Daneben sahen wir aber auch vielfach schlauchförmig ausgehöhlte Muskelfasern, in deren Lichtungen grössere oder kleinere Geschwulstzellennester lagen, Bilder, welche das schon im Falle I beobachtete Hineinwuchern der Geschwulstzellenmassen in die Muskelfasern hinein auf das Unzweideutigste bewiesen. —

Im Folgenden wollen wir die beiden soeben mitgetheilten Fälle mit einander und mit den in der Literatur bekannt gegebenen Fällen vergleichen und hierbei feststellen, was sie mit diesen Fällen Gemeinsames haben, und worin sie sich von denselben unterscheiden.

Alle Neubildungen von Seiten der Pleura, bei denen man eine Proliferation der Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien mit grösserer oder geringerer Bestimmtheit nachgewiesen hat, sind als sogenannte primäre Endothelkrebse der Pleura in eine Gruppe gestellt worden. Ob alle diese Fälle wirklich zusammengehören oder nicht, wagen wir nicht zu entscheiden. Was uns gegen ein derartiges unterschiedsloses Zusammenwerfen aller dieser Fälle einnimmt, ist der Umstand, dass die pathologisch-anatomischen Bilder in den einzelnen Fällen ein recht verschiedenes Aussehen zeigten. Am häufigsten kehrte der Typus der Geschwulstbildung wieder, wie wir ihn auch in unseren beiden Fällen beobachtet haben. Die Pleura ist hierbei in eine mehr oder minder dicke, derbe Geschwulstplatte verwandelt, und wenn es zu knotenförmigen Geschwulstbildungen kommt, so geht die Grösse derselben kaum über Erbsengrösse hinaus. Bezüglich der Zusammengehörigkeit aller dieser Fälle besteht kein Zweifel. Dagegen erscheinen uns die Fälle, in denen es zu einer ausserordentlich massigen Geschwulstentwicklung gekommen ist, in denen letztere in Gestalt grosser

Tumoren der Pleura oder der Lunge oder ausgedehnter Infiltrationsherde der Lunge aufgetreten ist, bezüglich ihrer Hierhergehörigkeit mehr oder weniger zweifelhaft. Immerhin werden wir nicht umhin können, auch diese Fälle auf Grund der bei denselben von maassgebender Seite beobachteten Proliferation der Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien bei dem folgenden Vergleiche mit heranzuziehen.

Wir wenden uns zunächst zu den klinischen Erscheinungen. Im Falle I handelte es sich um Exsudatmengen von in maximo 3500 ccm, im Falle II um ein Exsudat von 1700 ccm. Die relative Kleinheit des Exsudates im Falle II hing wohl mit dem Umstande zusammen, dass auch die Veränderungen der Pleura im Falle II weniger massig waren als im Falle I. In der Mehrzahl der bisher veröffentlichten Fälle sind ebenfalls grosse Exsudate zur Beobachtung gekommen, und kleine Exsudate sind meistens nur da notirt worden, wo der Krankheitsprocess noch im Anfangsstadium war oder seinen primären Sitz im Peritoneum hatte.

Sehr auffällig war im Falle I die intensiv hämorrhagische Beschaffenheit des Exsudates, die sogar mit den Punctionen noch weiter an Intensität zunahm, um schliesslich in die fast rein venösen Blutes überzugehen. Im Falle II war zwar die hämorrhagische Natur auch vorhanden, doch war sie so gering, dass sie als ein bedeutungsvolles characteristisches Moment nicht in Betracht kommen konnte. Vielleicht hing auch die relativ geringe hämorrhagische Beschaffenheit im Falle II damit zusammen, dass die Pleuraveränderungen hier weniger massig waren als im Falle I. In circa zwei Dritteln der bereits publicirten Fälle wurde ebenfalls ein mehr oder weniger hämorrhagisches Exsudat nachgewiesen, und zwar ging die Intensität der hämorrhagischen Beschaffenheit ungefähr parallel der Intensität der Pleuraveränderungen. In dem übrigen Drittel der Fälle bot das Exsudat eine seröse Beschaffenheit dar. In diesen Fällen hatte die Krankheit vielfach ihren primären Sitz im Peritoneum. Doch sind auch Fälle mitgetheilt worden — und hierzu gehört auch die erste Beobachtung dieser Krankheit (Wagner) —, in denen trotz hochgradiger Veränderungen der Pleura und trotz primären Sitzes der Krankheit in derselben nur seröse Exsudate beobachtet wurden.

Was nun das mikroskopische Verhalten der Exsudate betraf, so sahen wir im Falle I mässig zahlreiche, grosse, meistens etwas verfettete und stark vacuolisirte Zellen mit grossen bläschenförmigen Kernen. Von Kerntheilungsfiguren war nichts zu bemerken. Die

Zellen waren vielfach zu grösseren und kleineren Verbänden aneinandergeschlossen. Im Falle II sahen wir dagegen ausserordentlich zahlreiche, meistens etwas verfettete und nur bisweilen vacuolisirte Zellen mit grossen bläschenförmigen Kernen. Vielfach konnten Mitosen nnd Amitosen constatirt werden. Von einer Gruppirung zu grösseren Zellenconglomeraten war nur wenig zu bemerken. Worauf dieser Unterschied in der mikroskopischen Beschaffenheit beider Exsudate beruhte, wagen wir nicht zu entscheiden. Im Besonderen glauben wir bei dem ausserordentlichen Zellenreichthum des Exsudates im Falle II keine Ursache zu haben, die geringe Neigung zur Bildung von characteristischen Zellenverbänden dadurch zu erklären, dass es sich im Falle II um geringfügigere Pleuraveränderungen gehandelt hätte als im Falle I. Bei den bisher bekannt gegebenen Fällen ist über die morphologische Beschaffenheit der Exsudate nur verhältnissmässig wenig zu finden. Immerhin geht aus den spärlichen Notizen hervor, dass es sich in den betreffenden Fällen um einen mikroskopischen Befund gehandelt hat, der dem im Falle I beobachteten Typus entspricht (Neelsen, Fränkel).

Einen Befund, der sich mit dem im Falle II beobachteten Typus gedeckt hätte, haben wir nirgends verzeichnet gefunden. Viel häufiger sind dagegen die Exsudate, die bei einer secundären Carcinose der Pleura oder des Peritoneums auftreten, Gegenstand einer genauen mikroskopischen Untersuchung geworden. Schon Ehrlich hat auf das Vorkommen von verfetteten und vacuolisirten und in grösseren oder kleineren Gruppen zusammenhängenden Zellen bei der secundären Carcinose der Pleuren aufmerksam gemacht, und in der letzten Zeit hat Rieder die mikroskopische Beschaffenheit des Exsudates in einem Falle von Sarkom (Carcinom?) des Peritoneums einer genaueren Prüfung unterzogen. Von seinen Befunden wollen wir hier nur die zahlreichen mitotischen und amitotischen Kerntheilungsfiguren hervorheben.

Ausser der Verfettung und Vacuolisirung zeigten im Falle I einzelne Zellen einen deutlichen Glykogengehalt. Im Falle II war diese Erscheinung etwas weniger ausgesprochen. Bei den bisher veröffentlichten Fällen haben wir keine diesbezüglichen Angaben gefunden. Doch möchten wir hier nicht unerwähnt lassen, dass einerseits Quincke in den Exsudaten bei secundärer Carcinose des Peritoneums und andererseits Driessen in perivasculären Sarkomen resp. Endotheliomen des Knochen Glykogen nachgewiesen haben.

Im Falle I fiel uns eine ganze Reihe von Erscheinungen auf, die, wie wir oben des genaueren ausgeführt haben, im Sinne eines

noch allmählich an Intensität zunehmenden Dick- und Starrwerdens der Pleurahöhlenwandungen aufzufassen waren. Zunächst gingen die Verdrängungserscheinungen, die das Pleuraexsudat bewirkt hatte, durch die Entleerung desselben nur wenig zurück. Und während sie im Ganzen nur wenig an Intensität zunahmen, gingen sie bei den Punctionen immer weniger zurück, so dass schliesslich die verdrängten Organe, speciell das Herz, in den abnormen Stellungen fixirt blieben. Ferner musste bei den Entleerungen des Pleuraexsudates auffallend stark aspirirt werden, und zwar wurde die Intensität der zur Entleerung nothwendigen Aspiration mit den Punctionen noch allmählich grösser. Sodann sammelte sich das Pleuraexsudat nach den Entleerungen immer wieder rasch an, und zwar nahm die Schnelligkeit, mit der es sich wieder ansammelte, mit den Punctionen noch allmählich zu, so dass die Intervalle zwischen den einzelnen Entleerungen immer kleiner wurden. Schliesslich nahm auch der Blutgehalt mit den Punctionen allmählich an Intensität zu. Alle diese Erscheinungen wurden im Falle II vollständig vermisst. Die relative Dünnheit und Weichheit der Pleura, die relative Kleinheit des Exsudates resp. das Fehlen aller nachweisbaren Verdrängungserscheinungen, die Entstehung eines kleinen Pneumothorax bei der Entleerung des Exsudates gaben für dieses abweichende Verhalten des Falles II eine genügende Erklärung. In den meisten bisher publicirten Fällen sind die klinischen Erscheinungen nur mehr oder weniger stiefmütterlich behandelt worden. Und da, wo genauere Mittheilungen gemacht worden sind, ist die Krankheit gewöhnlich unter dem Bilde eines grossen hämorrhagischen Pleuraexsudates verlaufen, das keine besonderen Erscheinungen darbot. In den meisten Fällen kam es nur zu wenigen Entleerungen des Exsudates. Nur in wenigen Fällen sind mehrfache Entleerungen vorgenommen worden, und zwar handelte es sich in diesen Fällen meistens um ein mehr oder weniger hämorrhagisches (Gay, Quincke, Fränkel, Rossier, Glockner), selten um ein rein seröses Exsudat (Benda). Doch sind auch in diesen Fällen die soeben beschriebenen Erscheinungen einer zunehmenden Dicke und Starrheit der Pleurahöhlenwandungen so gut wie garnicht zur Beobachtung gekommen. Gegen das Ende der Krankheit machte sich leichte Schrumpfung resp. Abflachung der linken Brusthälfte bemerkbar. Dieselbe war in der Gegend der vorderen Axillarlinie in den unteren Partien am meisten ausgesprochen. Diese Erscheinung ist bisher nur von Fränkel genau beobachtet und entsprechend gewürdigt worden. In seinem Falle

trat die Schrumpfung an der hinteren Thoraxfläche in den unteren Partien auf. Eine Verengerung der Intercostalräume auf der kranken Seite gegenüber der gesunden Seite ist übrigens auch beim Sarkom der Pleura und beim Carcinom der Lunge und der Pleura gelegentlich zur Beobachtung gekommen (Purjesz).

Einen sehr wichtigen Bestandtheil der klinischen Erscheinungen in beiden Fällen bildeten schliesslich secundäre Geschwulstknoten, die sich in den Rückenmuskeln an den Punctionsstellen entwickelten. Die Genese dieser Knoten war offenbar die, dass die Pleura in Folge ihrer Umwandlung in starres Geschwulstgewebe die Fähigkeit verloren hatte, sich an der Punctionsstelle wieder vollkommen zu schliessen, dass also eine geringe Quantität von dem Pleuraexsudat längs des Punctionscanals bis in die Muskulatur vordrang und daselbst die Keime zu den späteren Geschwulstbildungen deponirte. Es handelte sich also bei diesen um sogenannte Impfgeschwülste (Implantationstumoren). Im Falle I traten 6 ca. linsen- bis bohnengrosse Knoten auf, von denen die grösseren die Haut etwas vorbuckelten. Im Falle II entwickelte sich ein circa bohnengrosser Knoten. Alle Knoten waren flach, hart, nicht druckempfindlich und leicht verschieblich. In den bisher bekannt gegebenen Fällen von sogenanntem primärem Endothelkrebs der Pleura ist eine Entwicklung von derartigen secundären Geschwulstknoten in den Punctionscanälen nicht zur Beobachtung gekommen. Dagegen ist beim sogenannten primären Endothelkrebs des Peritoneums das Auftreten von derartigen secundären Geschwulstknoten in den Punctionscanälen von Quincke beobachtet worden. Auch wollen wir hier erwähnen, dass derartige secundäre Geschwulstentwicklung in den Punctionskanälen bei der secundären Carcinose der Pleura und des Peritoneums bereits häufiger zur Beobachtung gekommen sind.*)

Wir kommen zu den pathologisch-anatomischen Befunden. Im Falle I war die gesammte Pleura in eine durchschnittlich 3 mm dicke, gleichmässige, derbe Geschwulstplatte verwandelt, die an der Oberfläche vielfach eine mehr oder weniger ausgesprochen netzförmige Zeichnung aufwies. Die Oberfläche war meistens glatt, nur stellenweise sah man leichte Rauhigkeiten. Im Falle II war der grösste Theil der Pleura in eine durchschnittlich 1,5 mm dicke, ziemlich gleichmässige, derbe Geschwulstplatte verwandelt, die hier und da eine leichte netzförmige Felderung wie im Falle I zeigte.

1) Vergl. die Discussion zum Vortrage des Herrn Privatdocenten Dr. Rosinski über „Impfmetastasen bei Uteruscarcinom" im Vereine für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg am 17. Mai 1897.

Die Oberfläche war meistens glatt, nur stellenweise zeigte sie leichte Rauhigkeiten.

Stellenweise war es in der Pleura auch zu knötchenartigen Geschwulstbildungen gekommen. Diese Befunde, die sich im Wesentlichen deckten, stimmten vollständig mit den meisten bisher veröffentlichen Beobachtungen überein. Auch hier ist es in den meisten Fällen zur Entwicklung mehr oder minder dicker, mehr oder minder gleichmässiger, derber Geschwulstplatten in den Pleuren gekommen. Daneben sah man häufig knötchenartige Geschwulstbildungen. Nur ausnahmsweise wurde eine Entwicklung von grossen Tumoren der Pleura oder der Lunge oder von ausgedehnten Infiltrationen der Lunge beobachtet.

In beiden Fällen waren die Lungen allem Anscheine nach frei von der Geschwulstbildung geblieben, doch konnte man mikroskopisch in beiden Fällen, besonders im Falle I, in der subpleuralen Schicht eine leichte Geschwulstentwicklung constatiren. Die bisher publicirten Fälle zeigten ebenfalls vielfach ein Freibleiben der Lungen von der Geschwulstentwicklung. Doch ist es auch in einer grossen Reihe von Fällen zu einer mehr oder minder reichlichen Durchsetzung der Lungen mit strangförmigen oder knotenförmigen Geschwulstmassen gekommen, die sich gewöhnlich von der Pleura längs den Bronchien resp. den Gefässen bis zum Lungenhilus erstreckten.

In beiden Fällen war das Zwerchfell auf der betreffenden Brustseite in seiner ganzen Dicke von Geschwulstmassen durchsetzt. Im Falle I war das Zwerchfell in eine durchschnittlich 8 mm dicke, gleichmässige, derbe Platte verwandelt, auf deren Querschnitt man deutlich unter der stark verdickten Pleura die allem Anscheine nach normale Muskelschicht und das etwas verdickte Peritoneum unterscheiden konnte. Mikroskopisch erwies sich übrigens auch die Muskelschicht von spärlichen Geschwulststrängen durchsetzt. Im Falle II war das Zwerchfell in eine durchschnittlich 6 mm dicke Platte verwandelt, auf deren Querschnitt man deutlich unter der mässig verdickten Pleura die stark verdickte, stellenweise mit knotenförmigen Geschwulstbildungen durchsetzte Muskelschicht und das leicht verdickte Peritoneum erkennen konnte. Die früher bekannt gegebenen Fälle zeigten ebenfalls vielfach eine Durchwachsung des Zwerchfelles in seiner ganzen Dicke mit Geschwulstmassen, wobei es manchmal zu ganz enormen Verdickungen kam. Nur in wenigen Fällen beschränkte sich die Geschwulstentwicklung im Zwerchfell auf den Pleuraüberzug.

Bezüglich des Auftretens von secundären Geschwulstknoten haben wir zunächst zu erwähnen, dass es in beiden Fällen zur Entwicklung von grösseren und kleineren Geschwulstknoten in der Rückenmuskulatur in den Punctionscanälen kam, und zwar konnten wir im Falle I 6, im Falle II 1 nachweisen. Diese Beobachtung steht ganz vereinzelt da. In den früher publicirten Fällen sind zwar auch in der den Brustkorb umhüllenden Muskulatur secundäre Geschwulstknoten beobachtet worden, und zwar in den Intercostalmuskeln (Perls, Pirkner, Glockner), Brustmuskeln (Neelsen, Pirkner, Glockner), Rückenmuskeln (Schulz), doch handelte es sich hier immer um Metastasen, die auf dem Blut- resp. Lymphwege entstanden waren.

Im Falle II war eine kleine Lymphdrüse am Hilus der linken Niere mit Geschwulstmassen infiltrirt. Ausserdem bestand ein kleiner Geschwulstknoten in der Rinde der linken Niere. Auch in den bisher mitgetheilten Fällen ist gelegentlich eine secundäre Geschwulstentwicklung in den abdominalen Lymphdrüsen und in den grossen Drüsen des Abdomens (Leber und Nieren) beobachtet worden. Der Vollständigkeit halber wollen wir hier aus der Literatur auch die Ausbreitung des primären Endothelkrebses der Pleura auf das Pericard und das Auftreten von secundären Geschwulstbildungen in den Bronchial-, Tracheal-, Mediastinal-, Supraclavicular-, Axillarlymphdrüsen nur kurz erwähnen. Ebenso wenig wollen wir genauer eingehen auf die zahlreichen Fälle von secundärem Endothelkrebs der Pleura, in denen der primäre Endothelkrebs gewöhnlich im Peritoneum, seltener in der Lunge, noch seltener in anderen Organen, z. B. im os femoris (v. Lukowicz-Volkmann) sass. Eine eigenthümliche Stellung nehmen schliesslich die Fälle ein, in denen die Geschwulstbildung sowohl in der Pleura als auch in den Gehirnhäuten sass, ohne dass bestimmt werden konnte, was primär und was secundär war.

Wie wir oben gesehen haben, präsentirte sich die Geschwulstbildung mikroskopisch überall unter dem Bilde von grösseren oder kleineren, rundlichen oder länglichen, von einander getrennten oder mit einander communicirenden Geschwulstzellennestern, zwischen denen sich ein mehr oder minder massiges, mehr oder minder kernarmes Bindegewebsstroma ausbreitete. Die Vertheilung von Parenchym und Stroma war im Allgemeinen ziemlich gleichmässig. Nur stellenweise, speciell da, wo es sich um grosse circumscripte Geschwulstformationen handelte (vergl. besonders Fall II), konnten wir central gelegene Partien, in denen das Bindegewebsstroma das

Geschwulstzellenparenchym mehr oder weniger in den Hintergrund gedrängt hatte, von peripher gelegenen Partien unterscheiden, in denen die Vertheilung zwischen Stroma und Parenchym ziemlich gleichmässig war oder das Parenchym sogar in den Vordergrund trat. Auch in den früheren Fällen ist gewöhnlich eine mehr oder minder gleichmässige Vertheilung von Parenchym und Stroma zur Beobachtung gekommen. Doch ist bisweilen auch eine derartig ungleichmässige Vertheilung beobachtet worden, wie wir sie beobachtet haben.

Diese im Wesentlichen aus sclerotischem Bindegewebe bestehenden Geschwulstpartien stellten die älteren Geschwulstformationen dar und waren der Ausdruck einer Art von Spontanheilung, d. h. einer Vernarbung, wie wir sie vom Carcinom her kennen. Offenbar war diese Vernarbung die potenzirte Form der Pleuraveränderungen, die in beiden Fällen zu einer Schrumpfung der Pleura resp. des Brustkorbes die Veranlassung gaben.

Wir haben ferner oben gesehen, dass die Geschwulstzellennester im Wesentlichen den Lymphgefässen resp. Lymphspalten der Pleura entsprachen und höchstwahrscheinlich hervorgegangen waren aus einer mächtigen Proliferation der die Lymphgefässe und Lymphspalten auskleidenden Endothelien. Diese Entstehung des Endothelkrebses aus der massigen Proliferation der Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien konnte mit absoluter Sicherheit nur dadurch sichergestellt werden, dass man auf einem kleinen Bezirk, an benachbarten Lymphgefässen oder noch besser an einem und demselben Lymphgefäss eine durchaus continuirliche Reihe von Uebergängen zwischen normalen Endothelzellen und soliden Geschwulstzellenhaufen nachwies. Die hauptsächlichste Rolle mussten bei diesen Uebergängen Bilder spielen, in denen sich die Lymphgefässe resp. Lymphspalten in Form von Schläuchen präsentiren, deren Wände aus einer einfachen oder mehrfachen Schicht von cylindrischen resp. kubischen Zellen bestanden. In der That sind nun derartige „Uebergangsbilder“ von mehreren Autoren beschrieben und abgebildet worden und dadurch die Histogenese des Endothelkrebses sichergestellt worden.

Ausser diesen „Uebergangsbildern“ sind nun von einigen Autoren (Schulz, Rossier, Gebhardt, Glockner) auch Bilder beschrieben worden, wo sich die Geschwulstzellennester in Form von Convoluten aus polygonalen, unregelmässig durch einander liegenden Zellen darstellen, die von einem Ringe normaler flacher Endothelzellen umgeben waren, Injectionsbilder von Lymphgefässen. wie sie

uns von der secundären Carcinose der Lymphgefässe her geläufig sind. Aus diesen Befunden ging allem Anscheine nach mit Sicherheit hervor, dass der Endothelkrebs nicht ausschliesslich durch eine Proliferation aller Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien entsteht, sondern auch, wenigstens zum Theil, durch Injection normaler Lymphgefässe und Lymphspalten mit Geschwulstzellen, die an einer mehr oder weniger entfernt gelegenen Stelle desselben oder eines anderen mit diesem communicirenden Lymphgefässes gebildet sind durch den Lymphstrom oder dadurch, dass sie durch die immer wieder neugebildeten Zellen passiv vorwärts geschoben werden, hierher gelangt sind.

Noch grössere Schwierigkeiten für eine exacte Erklärung bieten die sogenannten Metastasen des Endothelkrebses der Pleura. Da in diesen Metastasen schon von den ersten Beobachtern derartige „Uebergangsbilder" wie in der Pleura selbst gesehen worden sind, so hat sich die Anschauung gebildet, dass es sich bei den Metastasen nicht um eigentliche Metastasen wie beim Carcinom oder Sarkom, sondern um Metabolieen handelt, indem die in den secundär erkrankenden Organen enthaltenen Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien eine mächtige Proliferation eingehen, die ganz analog ist der Proliferation der Endothelien in der Pleura. Diese Anschauung ist ganz speciell durch die Arbeit Neelsen's begründet worden. Ganz neuerdings hat Glockner dieser Metabolie der in den secundär erkrankten Organen befindlichen Endothelzellen in Geschwulstzellen eine untergeordnete Rolle zuertheilt, indem er die Metastasen des Endothelkrebses in der Hauptsache nach dem gewöhnlichen Typus der Geschwulstmetastasen und nur zu einem ganz kleinen Theil, nur in den peripheren Partieen, nach dem Typus der Metabolieen entstehen liess.

Es fragt sich nun, müssen die Bilder, die diese Umwandlung der Endothelzellen der secundär erkrankten Gewebe in Geschwulstzellen beweisen sollen, im Sinne wirklicher Uebergangsbilder gedeutet werden, oder können sie nicht auch anders gedeutet werden? Sie können nun, wie wir glauben, ausser als Uebergangsbilder auf zwei verschiedene Weisen gedeutet werden. Erstens könnte es sich um ein Analogon der reactiven Wucherung der Lymphgefäss- und Lymphspaltenendothelien handeln, wie wir sie als häufige Begleiterscheinung sehr verschiedener, sowohl geschwulstartiger als auch entzündlicher pathologisch-anatomischer Processe kennen, und zweitens könnte es sich um ein Analogon zu der ebenfalls häufig zu beobachtenden Erscheinung handeln, wo in den Metastasen des

echten Carcinoms neben soliden Geschwulstzellensträngen auch drüsenschlauchähnliche Bildungen auftraten. Was uns betrifft, so haben wir uns nicht von dem Vorkommen sicherer Uebergangsbilder in den Metastasen des Endothelkrebses überzeugen können, und wir sind deshalb geneigt, auch die von den anderen Autoren erhobenen Befunde als Analoga zu der einen oder zu der anderen von den beiden soeben erwähnten Erscheinungen zu deuten. Möglicherweise kommen beim Endothelkrebs der Pleura auch Analoga zu beiden Erscheinungen vor. Ebenso wie in der Pleura selbst sind auch in den Metastasen von einigen Autoren (Bostroem, Fränkel, Rossier, Glockner) „Injectionsbilder" beobachtet worden. Diese „Injectionsbilder" erinnern, wie wir schon oben hervorgehoben haben, ausserordentlich an die secundäre Carcinose der Lymphgefässe.

Eine weitere Aehnlichkeit mit dem echten Carcinom ergibt sich aus dem Verhalten der Geschwulstbildung zu den Blutgefässen. Schon Neelsen konnte in einigen Pleuraknötchen beobachten, wie die Neubildung in erweiterte Blutcapillaren einbrach und dieselben eine Strecke weit erfüllte. Ferner konnte Teixeira de Mattos im Lungengewebe Blutgefässe beobachten, deren Inhalt einen Durchbruch der Geschwulst in die Blutbahn wahrscheinlich machte. Schliesslich hat auch Glockner ausserordentlich häufig im Lumen von Blutgefässen mit vollkommen intactem Endothel Geschwulstzellen angetroffen, die häufig einen vollständigen Verschluss der Gefässe herbeiführten. Mehrfach konnte er auch in den Blutgefässen neoplastische Gefässthromben constatiren, welche an der einen oder anderen Stelle die Gefässwand bereits durchbrochen hatten und in das angrenzende Gewebe mehr oder minder weit hineinreichten. An einzelnen Stellen liess sich das Auswachsen einzelner Geschwulstzellen innerhalb der Blutbahn auf das deutlichste verfolgen.

Auch in den Lungenalveolen (Böhme) resp. in den Bronchialbaum (Teixeira de Mattos) ist ein Einbruch der Geschwulstzellenmassen gelegentlich zur Beobachtung gekommen.

Die ausserordentliche Aehnlichkeit zwischen dem Endothelkrebs der Pleura und dem echten Carcinom resp. Sarkom verräth sich schliesslich in dem von uns beobachteten und bereits oben des genaueren beschriebenen characteristischen Verhalten der Geschwulstbildung zur quergestreiften Muskulatur. In beiden Fällen, und zwar ganz besonders im Falle I, konnten wir neben der Atrophie der Muskelfasern ohne resp. mit Kernwucherung auch ein Hinein-

wachsen der Geschwulstzellenmassen in die einzelnen Muskelfasern hinein constatiren. Merkwürdigerweise ist in den bisherigen Fällen diese Erscheinung nicht zur Beobachtung gekommen. Ueberhaupt sind die Angaben über die mikroskopischen Veränderungen der secundär erkrankten Muskulatur ausserordentlich spärlich. Nur ganz gelegentlich ist eine einfache Atrophie (Schulz, Neelsen) resp. eine wachsartige Degeneration der Muskelfasern (Neelsen) notirt worden. Ist nun das von uns beobachtete Hineinwachsen der Geschwulstzellenmassen in die Muskelfasern in den früheren Fällen nicht vorgekommen oder nur nicht bemerkt worden? Es ist nun einerseits sehr auffallend, dass die Miterkrankung des Zwerchfelles in vielen Fällen notirt worden ist, dass aber nur in wenigen Fällen eine genauere mikroskopische Untersuchung derselben mitgetheilt worden ist. Andererseits müssen wir hervorheben, dass nach unseren Befunden der Einbruch der Neubildung in die Muskelfasern in den einzelnen Fällen sehr verschieden stark ausgeprägt sein kann. Während im Falle I die diesen Vorgang illustrirenden Bilder so zahlreich waren, dass sie kaum hätten übersehen werden können, waren sie im Falle II so spärlich, dass wir sie erst nach längerem Suchen fanden und wohl sicher übersehen hätten, wenn wir nicht durch den Befund im Falle I bestimmt worden wären, ganz genau hierauf zu fahnden.

Bei den Carcinomen, die auf die Muskulatur übergreifen, ist diese Propagation des Geschwulstprocesses in das Innere der Muskelfasern schon lange beobachtet worden, doch ist man erst in der neueren Zeit zu einer richtigen Auffassung dieser Erscheinung gekommen. In der ersten Zeit hielt man die in den Muskelfasern liegenden Geschwulstzellen für gewucherte Muskelkerne und sah in dieser Wucherung der Muskelkerne einen reactiven Vorgang. Erst allmählich, speciell durch die Arbeit Neumann's, brach sich die Auffassung Bahn, dass es sich um wirkliche Krebszellen in den Muskelfasern handelte, doch leitete man diese noch immer von einer Proliferation der Muskelkerne ab. Weiterhin wurde durch Volkmann nachgewiesen, dass die Geschwulstzellen in den Muskelfasern dem interstitiellen Bindegewebe entstammten, und zwar stellte Volkmann zwei Formen des Hineinwachsens der Geschwulstzellen in die Muskelfasern fest, die Form der lacunären Usur, wobei die Muskelfasern von der Seite her durch die andrängenden Geschwulstzellen mehr oder weniger tief arrodirt und schliesslich zerstört werden, und eine zweite Form, wobei die Geschwulstzellen im Innern der Muskelfasern bei intactem Sarkolemma lange Zellen-

glieder bilden und so schliesslich die Muskelfasern von innen her zerstören. Schliesslich hat Thiersch gezeigt, dass auch beim Muskelkrebs die gesammten Geschwulstzellen epithelialer Abkunft sind.

Ganz ähnlich ging es bei der Erforschung der Veränderungen an den Muskelfasern, welche beim Hineinwachsen eines Sarkoms in die Muskulatur auftraten. Auch hier glaubte man zunächst, dass es sich bei den in den Muskelfasern liegenden Geschwulstzellen um eine Wucherung der Muskelkerne, um einen regenerativen Vorgang handle.

Auch hier kam alsdann eine Periode, in der man zwar die Geschwulstnatur der in den Muskelfasern gelegenen Zellen erkannte und sie als Sarkomzellen ansprach, sie aber trotzdem aus den Muskelkernen hervorgehen liess (Sokolow). Erst neuerdings ist durch Klemensiewicz nachgewiesen worden, dass es auch beim Muskelsarkom vom interstitiellen Bindegewebe her zu einem Hineinwachsen der Geschwulstzellen in die Muskelfasern kommt, und zwar sind auch hier die beiden von Volkmann beim Muskelkrebs aufgestellten Typen beobachtet worden, der Typus der lancunären Usur und der Typus der schlauchförmigen Erweiterung der Muskelfasern. Heutzutage stehen wohl die meisten Pathologen auf dem Standpunkte, dass es beim Carcinom und beim Sarkom ein directes Hineinwachsen der Geschwulstzellenmassen in die Muskelfasern gibt, und dass es daneben hin und wieder, wie auch im Falle II, zu einer einfachen Kernvermehrung kommt, die wahrscheinlich einen reactiven Character trägt. Diese beiden Vorgänge zeigen morphologisch, wie wir auch im Falle II gesehen haben, einen derartigen Unterschied, dass man sie garnicht mit einander verwechseln kann. Wir haben übrigens Gelegenheit genommen, dieses so characteristische Hineinwachsen der Geschwulstzellen in die Muskelfasern bei Carcinomen der Brustdrüse, die bis auf die Brustmuskulatur übergegriffen hatten, bei Carcinomen des Magens, die zu ausgedehnten Geschwulstinfiltrationen der Zwerchfellmuskulatur geführt hatten, und bei primären Sarkomen der Extremitätenmuskeln wiederholt zu studiren. Nirgends haben wir so schöne, so typische Bilder wie im Falle I gesehen.

Nach diesen pathologisch-anatomischen Erörterungen dürfen wir es uns wohl ersparen, des genaueren auf die Frage einzugehen, ob es sich beim sogenannten Endothelkrebs der Pleura um eine eigentliche Geschwulst handelt oder nicht. Nach Neelsen könnte man ihn zu den eigentlichen Geschwülsten nur mit Vorbehalt

rechnen, eher zu den Entzündungs- und Infectionsgeschwülsten. Diese Anschauung hat sowohl unter den Pathologen als auch unter den Klinikern zahlreiche Anhänger gefunden. Nach der Anschauung der meisten Pathologen und nach unserer Anschauung handelt es sich beim Endothelkrebs der Pleura ganz zweifellos um eine echte Geschwulst. Hieran könnte auch der Nachweis wirklicher metabolischer Veränderungen an den Metastasen nichts ändern, und zwar ebensowenig, wie beim typischen Sarkom aus der von verschiedenen Seiten behaupteten Mitbetheiligung der secundär erkrankten Gewebe an dem Aufbau der Metastasen eine entzündliche Natur desselken abgeleitet worden ist.

Was den Namen des in Rede stehenden Krankheitsprocesses betrifft, so hat bereits Wagner von einem Endothelkrebs der Pleura gesprochen. Späterhin, als man an der Geschwulstnatur des Endothelkrebses etwas irre wurde, schlug man Namen vor, die den anscheinend entzündlichen Character desselben besser wiedergeben sollten. So sprach Perls von einer Pleuritis carcinosa, Schottelius von einer Lymphangitis carcinomatodes, Schweninger von einer Lymphangitis prolifera. Während in den beiden ersten Namen auch die carcinomähnliche Structur etwas zum Ausdruck kommt, nimmt der letzte Name hierauf keine Rücksicht. Trotzdem ist dieser Name in der Folgezeit von einigen Autoren immer wieder hervorgeholt worden und dadurch zu einer gewissen Verbreitung gekommen, wie wir glauben, mit Unrecht. Denn beim sogenannten Endothelkrebs der Pleura handelt es sich ganz entschieden um eine echte Geschwulst, und es könnte nur zweifelhaft sein, ob derselbe zu den Carcinomen oder zu den Sarkomen gehört. Die ausgesprochene Neigung, ausgedehnte, derbe Geschwulstplatten zu bilden und sich auf dem Wege der Lymphgefässe auszubreiten, und die das Gesammtbild beherrschende alveoläre Structur sprechen einerseits ausserordentlich für ein Carcinom; andererseits kann aber der alveoläre Bau auch für ein Sarkom geltend gemacht werden, da das von Billroth aufgestellte Unterscheidungsmerkmal zwischen Carcinomen und alveolären Sarkomen, die vielen dünnen Faserbalken, die beim Sarkom vielfach den zelligen Inhalt der Alveolen durchsetzen, nach den Untersuchungen von Neumann nicht immer nachzuweisen sind und deshalb keinen absolut entscheidenden Werth besitzen. Dazu kommt, dass der Endothelkrebs stellenweise auch unter dem Structurbild eines gewöhnlichen Spindelzellensarkoms auftritt. Was aber der sarkomatösen Natur des Endothelkrebses am meisten das Wort redet, das ist seine Genese aus der massigen Proliferation der Lymphgefäss-

und Lymphspaltenendothelien, d. h. von Zellen bindegewebigen Characters. Der Umstand, dass das Oberflächenendothel der serösen Häute durch die Hertwig'schen Untersuchungen als Epithel nachgewiesen worden ist, dürfte für die Erörterung dieser Namensfrage gänzlich irrelevant sein, da das Oberflächenendothel beim Endothelkrebs der serösen Häute, speciell der Pleura, allem Anscheine nach nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt.[1]) Will man also dem Endothelkrebs einen neuen Namen geben, so dürfte sich die Bezeichnung eines alveolären endothelialen (d. h. von Endothelzellen ausgehenden) Sarkoms der Pleura am meisten empfehlen, denn dieser Name würde der Structur, der Histogenese und der Geschwulstnatur des Endothelkrebses am meisten gerecht werden.

Neuerdings hat man übrigens vorgeschlagen, nicht nur die mannigfaltigen Geschwülste, die in den verschiedensten Organen aus den Endothelien der Lymphgefässe und Lymphspalten hervorgehen (Volkmann), sondern auch die Geschwülste, die in den serösen Häuten aus den Endothelien der Lymphgefässe und Lymphspalten hervorgehen (Glockner), als Endotheliome zu bezeichnen. Gegen diese Nomenlatur nimmt uns am meisten der Umstand ein, dass heutzutage vielfach auch andere, nicht von Endothelzellen ausgehende Tumoren als Endotheliome bezeichnet werden.

Zum Schlusse wollen wir noch auf die Differentialdiagnose dieses eigenthümlichen Krankheitsprocesses eingehen. Was muss nun hier eine Differentialdiagnose leisten? Erstens muss sie uns in den Stand setzen, diese Krankheit von den entzündlichen Erkrankungen der Pleura (einfache, tuberculöse) sicher zu unterscheiden, und zweitens muss sie uns befähigen, diese Krankheit von den anderen Geschwulsterkrankungen, speciell der secundären Carcinose der Pleura sicher abzugrenzen.

Der erste Theil der Differentialdiagnose ist verhältnissmässig einfach, wenn es sich um einen einigermaassen ausgebildeten Fall handelt. Der erste, der sich hiermit ausführlicher beschäftigt hat,

1) Auf Grund der Hertwig'schen Untersuchungen und der in einigen wenigen Fällen, speciell auch in seinem Falle, beobachteten Proliferation von Seiten des Oberflächenendothels der Pleura hat Benda neuerdings behauptet, dass der echte primäre Endothelkrebs der Pleura ein echtes Carcinom sei und vom Oberflächenendothel der Pleura ausgehe. In den Fällen, in denen keine Proliferation des Oberflächenendothels der Pleura beobachtet worden ist, muss er „annehmen, dass die eigentlichen primären Veränderungen der Oberflächenepithelien der Pleura nur auf einzelne Stellen beschränkt gewesen sind und dort übersehen wurden oder durch secundäre Processe wieder zerstört waren", eine Annahme, die vor der Hand nur sehr wenige Anhänger finden dürfte.

ist Fränkel gewesen. Fränkel hat hier auf den stärkeren Blutgehalt des Exsudates, auf den Nachweis von Geschwulstpartikelchen in demselben, auf einen eventuellen Fettgehalt desselben und auf eine sich unter Umständen schnell entwickelnde Verengerung des hinteren unteren Thoraxsegmentes das grösste Gewicht gelegt.

Für die Erkennung der in Rede stehenden Krankheit halten wir folgende Kennzeichen für wichtig:

1) einen starken Blutgehalt des Exsudates;
2) einen grossen Fettreichthum desselben;
3) das Auffinden von Geschwulstpartikeln in der Flüssigkeit;
4) den Reichthum derselben an zelligen, häufig glykogenhaltigen Elementen mit mitotischen oder amitotischen Kernen.

Doch muss bemerkt werden, dass alle diese Kennzeichen fehlen können, sodass trotz geringen oder fehlenden Blutgehaltes, trotz Fettarmuth der Flüssigkeit, trotz des Fehlens von Geschwulstpartikeln und zelliger Beimischung ein Endothelkrebs der Pleura vorhanden sein kann.

Von grosser Bedeutung für die Differentialdiagnose sind ferner alle die Erscheinungen, die für eine allmählich an Intensität zunehmende Dicke und Starrheit der Pleurahöhlenwandungen sprechen. Hierzu rechnen wir zunächst die Erscheinung, dass die Verdrängungserscheinungen bei der Entleerung des Exsudates nur wenig zurückgehen, und dass sie mit den Entleerungen immer weniger zurückgehen, so dass schliesslich die verdrängten Organe in den abnormen Stellungen fixirt bleiben. Ferner gehört hierher das Symptom, dass zur Entleerung des Exsudates stark aspirirt werden muss, und dass die Intensität der zur Entleerung nothwendigen Aspiration mit der Zahl der Entleerungen noch grösser wird. Sodann rechnen wir hierher die Erscheinung, dass sich das Exsudat nach jeder Entleerung immer wieder rasch ansammelt, und dass diese Schnelligkeit mit den Entleerungen noch etwas zunimmt, so dass die Intervalle zwischen den einzelnen Entleerungen immer kürzer werden und schliesslich das Symptom, dass der Blutgehalt des Exsudates mit den Entleerungen noch etwas zunimmt. Es ist nicht zu leugnen, dass alle diese Erscheinungen in der Hand eines erfahrenen Diagnostikers von grosser Bedeutung für die Erkennung des Endothelkrebses der Pleura sein können. Doch müssen wir auch hier hervorheben, dass das Ausbleiben derselben diese Diagnose noch keineswegs ausschliesst.

Demgegenüber halten wir Schrumpfungserscheinungen an der betreffenden Brusthälfte für wenig bedeutungsvoll. Wir erinnern hier nur an die Häufigkeit der Pleuraschrumpfungen bei älteren,

speciell tuberkulösen Pleuraexsudaten. Wie weit eine besondere Localisation derselben, am hinteren untern Thoraxsegmente (Fränkel), in den vorderen seitlichen unteren Partien (unsere Fälle) von Bedeutung ist, wagen wir nicht zu entscheiden.

Von ausserordentlicher Bedeutung für die Diagnose ist schliesslich nach unseren Befunden das Auftreten von secundären Geschwulstknoten in den Punctionscanälen.

Die Gefahr, dass man diese Knoten mit Impftuberculomen in den Punctionscanälen verwechseln könnte, ist nach unserer Meinung sehr gering. Wir haben diese Impftuberculome in zwei Fällen von Tuberkulose beobachten können, deren Krankengeschichten wir hier kurz mittheilen wollen.

Im ersten Falle handelte es sich um einen 29jährigen Fischer der am 9. Juni 1892 in die Klinik aufgenommen wurde.

Anamnese: Vor 12 Monaten linksseitige Lungenentzündung mit dreiwöchigem Krankenlager. Im Anschluss hieran leichter Husten, mässige Athemnoth, grosse Mattigkeit. Vor 11 Monaten — 5 Wochen nach Beginn der Lungenentzündung — Plätschergeräusch in der linken Brustseite. Allmähliche Zunahme der Athemnoth. Vor 8 Monaten Zunahme des Hustens, reichlicher eitriger Auswurf, der manchmal in Mengen bis zu 1 l herausfloss, Abnahme der Athemnoth. Vor 4 Monaten Abnahme des Hustens und des Auswurfes. Seit 2 Monaten quälende Hustenanfälle, grosse Athemnoth, Schlaflosigkeit.

Status: Subfebrile Temperaturen. Mässige Dyspnoe. Beiderseits diffuse Bronchitis. Links: grosser Pyopneumothorax mit starken Verdrängungserscheinungen. Im mässig reichlichen eitrigen Sputum spärliche, im Pleuraeiter zahlreiche Tuberkelbacillen. Anhaltende subfebrile Temperaturen. Anfang Juli Auftreten einiger ca. linsengrosser, harter, etwas druckempfindlicher und mässig gut verschieblicher Knötchen an den Punctionsstellen. Am 9. Juli Punction und Aspiration: Entleerung von 2100 ccm einer eitrigen Flüssigkeit aus der linken Pleurahöhle. Bedeutende Besserung. Abnahme des Auswurfes und des Hustens. Am 21. Juli Empyemoperation: Entleerung einer grossen Menge eitriger Flüssigkeit aus der linken Pleurahöhle, Exstirpation der bis erbsengrossen, scheibenförmigen, harten, etwas druckempfindlichen, wenig verschieblichen Muskelknoten, die makroskopisch und mikroskopisch alle Charactere von Tuberkulomen zeigen. Vorübergehende stärkere Temperaturelevationen. Allmähliche Verkleinerung der stark secernirenden Empyemhöhle. Vorübergehende Eiterretention in einem nach unten gelegenen Recessus erhalten. Am 23. August Entlassung des Patienten mit einer kleinen, aber noch stark secernirenden Empyemhöhle ohne nachweisbare Lungenfistel.

Im zweiten Falle handelte es sich um einen 23jährigen Factor der am 26. October 1896 in die Klinik aufgenommen wurde.

Anamnese: Seit der Kindheit häufige Halsentzündungen, öfter mit Heiserkeit verbunden. Seit 4 Jahren starker Husten, mässig reichlicher,

eitriger Auswurf, mässig starke Brustschmerzen, leichte Kurzathmigkeit, starke Nachtschweisse. Seit 5 Monaten intensive Halsschmerzen bei der Nahrungsaufnahme, starke Heiserkeit. Seit einer Woche hochgradige Kurzathmigkeit.

Status: Grosse Magerkeit. Aphonie. Geschwüre im Larynx. Orthopnoe. Links: mässige Infiltrationserscheinungen, besonders im Oberlappen, rechts: grosser Hydropneumothorax mit starken Verdrängungserscheinungen. Im mässig reichlichen, eitrigen Sputum zahlreiche Tuberkelbacillen. Am 28. October Punction: Entleerung einer grossen Menge Luft, am 30. October: Punction und Aspiration: Entleerung von 1100 ccm seröser Flüssigkeit und von Luft aus der rechten Pleurahöhle. Vorübergehende stärkere Temperaturelevationen, lange anhaltende Besserung. In der ersten Hälfte des November Auftreten eines ca. linsengrossen, harten, etwas druckempfindlichen, mässig gut verschieblichen Knötchens an der Punctionsstelle. Ganz allmähliche Steigerung der Athembeschwerden. Vorübergehende Diarrhöen. Am 19. März 1897 Punction und Aspiration: Entleerung von 1300 ccm einer seröseitrigen Flüssigkeit und von Luft aus der rechten Pleurahöhle. Rasch vorübergehende Besserung. Am 2. April Tod. Autopsie: Tuberkulose des Kehlkopfes, Tuberkulose der Lungen mit Cavernenbildung, chronischer Pyopneumothorax durch Perforation einer subpleuralen Caverne. Tuberkulose des Darmes. An der Punctionsstelle ein ca. kleinhaselnussgrosser, scheibenförmiger, gelappter, harter, wenig verschieblicher Muskelknoten, der makroskopisch und mikroskopisch alle Characteristica eines Tuberkuloms zeigte.

In beiden Fällen bildeten also die Impftuberculome scheibenförmige, harte Knoten, die etwas druckempfindlich waren und sich anfänglich mässig gut, später wenig verschieben liessen. Im Gegensatz hierzu stellten, wie wir oben gesehen haben, die Impfgeschwülste beim Endothelkrebs scheibenförmige, harte Knoten dar, die gar nicht druckempfindlich waren und sich leicht verschieben liessen. Wie weit diese offenbar durch die Verschiedenartigkeit der pathologisch-anatomischen Processe bedingten Unterschiede eine allgemeine Geltung beanspruchen, wagen wir an der Hand so weniger Fälle nicht zu entscheiden. Sollten sie aber gegebenen Falls im Stiche lassen, so würde eine Excision und mikroskopische Untersuchung des Knotens sofort die gewünschte Aufklärung bringen.

Der zweite Theil der klinischen Differentialdiagnose, die Unterscheidung des Endothelkrebses der Pleura von anderen Geschwulstformen, speciell von der secundären Carcinose, ist sehr schwer resp. unmöglich. Alle die Unterschiede, die wir oben zwischen dem Endothelkrebs der Pleura und den pleuritischen Exsudaten statuirt haben, lassen hier so gut wie vollständig im Stiche. Im Besonderen hat schon Neelsen nachgewiesen, dass das Auftreten von grossen Zellenconglomeraten im Exsudate für diesen Theil der Differentialdiagnose irrelevant ist, weil die bis dahin nur bei carcinomatösen

und sarkomatösen Erkrankungen der Pleurahöhle im Exsudat derselben beobachteten Zellenconglomerate auch beim sogenannten Endothelkrebs der Pleura vorkommen. Spätere Untersuchungen (Quincke, Fränkel) haben diesen Befund nur bestätigen können.

Möglicherweise ist nun in diesem Theil der Differentialdiagnose dem von Fränkel zuerst nachgewiesenen Schrumpfungserscheinungen von Seiten des Brustkorbes ein grösserer diagnostischer Werth beizumessen als im ersten Theile der Differentialdiagnose, da es nach unseren Erfahrungen bei den carcinomatösen und sarkomatösen Erkrankungen der Pleura zu keinen auffallenden Schrumpfungserscheinungen von Seiten der Pleura resp. des Brustkorbes kommt.

Die exorbitante Seltenheit des Befundes mag an dieser Stelle die Mittheilung eines Falles rechtfertigen, der ausserordentlich geeignet erscheint, zu zeigen, wie machtlos wir dem zweiten Theile der Differentialdiagnose gegenüber sind. Das grosse, intensiv hämorrhagische Exsudat in der linken Pleurahöhle, das mikroskopisch dieselbe Beschaffenheit wie im Falle I darbot, legte uns anfänglich die Diagnose eines primären Endothelkrebses der Pleura nahe Hiergegen sprachen nur die ausserordentlich starken Verdrängungserscheinungen. Die Autopsie ergab, dass es sich um ein colossales Fibrosarkom handelte, das subpleural vom Hilus der linken Lunge aus in die linke Pleurahöhle hineingewachsen war.

Am 22. September 1896 wurde der 53jährige Gastwirth Schimschel C. aus Diwenistock, Gouv. Wilna, in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Woran der Vater und mehrere Geschwister gestorben sind, weiss C. nicht. Die Mutter starb an einem Herzleiden. Zwei Geschwister sind gesund. Ob C. Kinderkrankheiten gehabt hat, weiss er nicht. Etwa 1893 fing C. an, hin und wieder über mässig starke, stechende Schmerzen vorn in der linken Brustseite zu klagen. Im April 1896 stellte sich bei C. eine leichte Athemnoth und eine leichte bläuliche Verfärbung des Gesichtes ein. C. hatte einen geringen Appetit und einen meist unregelmässigen Stuhlgang. Im Laufe der nächsten Monate nahm die Athemnoth ganz allmählich an Intensität zu. Von Seiten der anderen Organe sind keine Erscheinungen aufgetreten. Kein Potus. Keine venerische Affection.

Status: C. ist ein grosser Mann von mässig gutem Ernährungszustande. Starker Knochenbau, mässig gute Muskulatur, sehr geringes Fettpolster. Haut normal warm (36,7 ° C.) und feucht. Schmutziggelbliches Colorit. Mässig starke Cyanose des Gesichtes, der Hände und Füsse. Starke Erweiterung der oberflächlichen Halsvenen. Geringes Oedem an den Unterschenkeln und Füssen. Keine abnormen Lymphdrüsenanschwellungen. Zunge feucht, etwas belegt. Thorax fassförmig. Die linke Brusthälfte erscheint, besonders in den vorderen Partien, sehr stark

gewölbt, ihre Intercostalräume sind völlig verstrichen und bei der Athmung bleibt sie fast vollständig zurück. Mässig starke Dyspnoe, ca. 25 Respirationen pro Minute. Pat. liegt meistens auf der linken Seite. Lungen, vorn, Percussion: Links in der Fossa supraclavicularis gedämpft tympanitischer Schall. An der Clavicula beginnt eine absolute Dämpfung, die bis zum Rippenbogen reicht. Rechts oben normaler Lungenschall, der nach links in der Höhe des II. Rippenknorpels bis zur rechten Parasternallinie und nach unten in der Mammillarlinie bis zur IV. C. reicht. An der Parasternallinie beginnt eine intensive Dämpfung, die medialwärts in die Dämpfung über dem Sternum übergeht. An der IV. C. beginnt ebenfalls eine intensive Dämpfung, die lateralwärts bis zur mittleren Axillarlinie reicht, medialwärts in die Dämpfung über dem Sternum und nach unten in die Leberdämpfung übergeht. Auscultation: Links in der Fossa supra- und intraclavicularis stark abgeschwächtes Vesiculärathmen. In den unteren Partien ist das Athemgeräusch vollständig aufgehoben. Rechts normales Vesiculärathmen. Hinten: Links in der Fossa supraspinata gedämpft tympanitischer Schall. An der Spina scap. beginnt eine nach unten zu rasch an Intensität zunehmende Dämpfung. Rechts lauter, etwas schachteltonartiger Schall. Grenze XII. Brustwirbel. Auscultation: Links in den oberen Partien etwas hauchendes Athemgeräusch, in den mittleren Bronchialathmen und mässig reichliche, feuchte, mittelgrossblasige, klingende Rasselgeräusche, in den unteren stark abgeschwächtes Vesiculärathmen. Rechts in den oberen Partien normales Vesiculärathmen, in den mittleren, besonders neben der Wirbelsäule, fast bronchiales Athemgeräusch und spärliche, feuchte, mittelgrossblasige, fast klingende Rasselgeräusche, in den unteren normales Vesiculärathmen. Der Pectoralfremitus ist über der linken Brustseite vorn gänzlich aufgehoben, hinten stark abgeschwächt, rechts normal. Pat. hustet ein wenig und expectorirt ein spärliches, schleimiges Sputum. Herz: Rechts vom Sternum, im IV., V. und VI. Intercostalraum, besonders im VI., ist zwischen der Parasternal- und mittleren Axillarlinie, besonders in der vorderen Axillarlinie, eine starke Pulsation fühlbar und zwischen der Mammillar- und vorderen Axillarlinie, besonders nach der vorderen Axillarlinie hin, auch sichtbar. Kein Fremissement. An der IV. C., in der rechten Mammillarlinie, beginnt eine intensive Dämpfung, die lateralwärts bis zur rechten mittleren Axillarlinie reicht, medialwärts in die Dämpfung über dem Sternum und nach unten in die Leberdämpfung übergeht. Ueber dieser Dämpfung hört man überall laute, paukende, normal accentuirte Herztöne. Neben dem systolischen Ton hört man überall, besonders über dem VI. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie, constant ein mässig lautes systolisches Geräusch und neben dem diastolischen Ton über den oberen Partien ab und zu auch ein ganz leises diastolisches Geräusch. Puls 74 pro Minute, regelmässig, Radialarterien von normaler Spannung. Das Abdomen ist etwas aufgetrieben, mässig stark gespannt und im rechten Hypochondrium etwas druckempfindlich. Die Leber ist deutlich palpabel. Ihr Rand überragt ca. handbreit den Rippenrand. Die obere Dämpfungsgrenze liegt im VIII. Intercostalraum in der mittleren Axillarlinie, die untere beginnt am linken Rippensaume in der Parasternallinie und endigt in Nabelhöhe in der rechten vorderen Axillarlinie. Die Milz ist ebenfalls deutlich palpabel.

Medialwärts reicht sie bis zur linken Mammillarlinie, nach unten ca. fingerbreit unterhalb der Nabelhöhe. Die Dämpfung reicht medialwärts bis fast zur Mammillarlinie und nach unten bis zur Nabelhöhe. Der Stuhl ist normal, der Stuhlgang angehalten. Der Urin hat ein spec. Gewicht von 1021 und enthält weder Eiwiss noch Zucker. Ordo: Natr. salicyl. 3,0 pro die.

Am 23. September wurde in der linken hinteren Axillarlinie im IX. Intercostalraum eine Probepunction vorgenommen. Dieselbe ergab eine stark hämorrhagische Flüssigkeit, in der sich neben zahlreichen rothen Blutkörperchen spärliche weisse und spärliche, die weissen Blutkörperchen im Durchmesser um das 4 bis 5 fache übertreffende, mit einer oder mehreren grossen Vacuolen und mit spärlichen Fetttröpfchen versehene Zellen nachweisen liessen. Dieselben waren vielfach zu grösseren und kleineren Haufen zusammengelagert. Durch eine noch an demselben Tage (23. September) im IX. Intercostalraum in der hinteren Axillarlinie vorgenommene Punction und Aspiration wurden ca. 300 ccm der nämlichen Flüssigkeit entleert. Eine reichlichere Entleerung war auch trotz wiederholter Punction und Aspiration nicht zu erzielen. Bei der letzten Punction, durch die fast nur reines Blut in sehr geringer Menge entleert wurde, machte die tief hineingestossene Nadel kleine, zuckende, anscheinend mit dem Pulse, und grosse, anscheinend mit der Respiration synchrone Bewegungen, und hatte man das Gefühl, als stäke sie in einer festen Masse. Nach den Punctionen fühlte sich C. etwas erleichtert.

Am 29. September wurden 1600 ccm einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit entleert. Hierbei hellte sich die Dämpfung über der linken Brustseite fast garnicht auf, und das Herz blieb in seiner dislocirten Lage. Doch fühlte sich C. auch dieses Mal nach der Punction etwas erleichtert.

Am 3. October wurden 1200 ccm einer mässig hämorrhagischen Flüssigkeit entleert. Hierbei hellte sich die Dämpfung über der linken Brustseite garnicht auf und das Herz blieb in seiner dislocirten Lage. C. fühlte sich nach der Punction nur wenig erleichtert.

6. October. Orthopnoe. Entleerung von einer stark hämorrhagischen Flüssigkeit. Keine wesentliche Erleichterung.

7. October. Tod Abends um 8 Uhr unter Zunahme der Dyspnoe. Die letzte Temperaturmessung hatte 36,3 ° C., die letzte Pulszählung 92 ergeben. Während des Aufenthaltes in der Klinik war der Stuhlgang im Ganzen etwas angehalten. Durchschnittlich erfolgte er ca. einmal an 2 Tagen. Die tägliche Urinmenge schwankte zwischen 480 und 1400 ccm und betrug im Durchschnitt gegen 1000 ccm.

Die am 8. October von Herrn Prof. Nauwerck ausgeführte Autopsie ergab folgendes Resultat.

Anatomische Diagnose: Grosser, subpleuraler, fibrosarkomatöser Tumor, ausgehend vom Hilus der linken Lunge. Atelektase der linken Lunge. Erguss in der linken Pleura und im Peritoneum. Oedem der Beine. Compression des linken, Dilatation und Hypertrophie des rechten Herzens. Stauungsmilz, Stauungsnieren, Stauungsleber. Blutungen der Magen- und Darmschleimhaut. Struma parenchymatosa. Verdrängung des Herzens und der Bauchorgane.

Kräftig gebauter, muskelstarker Körper. Panniculus adiposus wenig entwickelt. Bauch aufgetrieben, gespannt. Leichte Oedeme der Füsse und Unterschenkel. Die Venennetze treten besonders an beiden Armen stark gefüllt deutlich hervor. Panniculus adiposus an Brust und Bauch orangegelb, durchfeuchtet. Venen stark mit Blut gefüllt. Im Peritoneum seröse, leicht gelbliche Flüssigkeit, 600 ccm an Menge. Im Ligamentum teres nur ein kleines Gefässlumen erkennbar. Muskulatur feucht, blass-braunroth. Leber nach rechts verlagert, sie überragt nach links nicht die Mittellinie, sie überschreitet zwei bis drei Finger breit den Rippenrand und liegt fast der Crista oss. ilei an. Zwerchfellstand rechts V. Intercostalraum, links wölbt sich das Zwerchfell convex in den Bauchraum vor, den Rippenrand fast um Handbreite überragend. Milz an und für sich gross, sie wird durch den Tiefstand des Zwerchfelles ca. zwei- bis dreifingerbreit über den Rippenrand vorgedrängt, sie ist zugleich mit ihrem Längsdurchmesser mehr wagerecht gestellt, sie überschreitet den Rippenrand in der verlängerten linken Parasternallinie und reicht in der Seite bis fast zur Crista oss. ilei herab. Zwischen Milz, Zwerchfell und linken Leberlappen lagert sich ein der meteoristisch geblähte Magen, der mit dem Fundus bis zum Nabel herabreicht. Colon ascendens und die rechte Hälfte des Colon transversum stark meteoristisch gebläht, der übrige Dickdarm ist eher collabirt. Dünndärme mässig meteoristisch aufgetrieben; Serosa vielfach injicirt, mit einzelnen Bindegewebszöttchen. Beide Schenkel der Flexura hepatica unter sich verwachsen, ausserdem mit der Gallenblase. Nach isolirter Eröffnung der rechten Pleura zeigt sich, dass der Herzbeutel ganz in die rechte Thoraxseite verlagert ist bis zur vorderen Axillarlinie, daselbst liegt er unbedeckt der Thoraxwand an. In der linken Pleura seröse, leicht gelbröthliche Flüssigkeit, 1800 ccm. Nach Entfernung des Sternums ist von normaler Lunge nichts zu sehen, man sieht vielmehr einen mächtigen, harten Tumor in den ganzen freien Pleuraraum hereinragen und nach rechts reichen bis zum rechten Sternalrande, worauf sich der Herzbeutel nach rechts anschliesst. Der Tumor zeigt sowohl mit der Costalwand als auch mit dem Herzbeutel mehr oder minder ausgedehnte Verwachsungen. Im Uebrigen ist der Pleuraraum frei und es findet sich hier der beschriebene grosse Erguss. Die Oberfläche des Tumors ist grösstentheils gebildet durch eine weissliche, derbe, knorpelähnliche, zum Theil mehr netzartig angeordnete Masse. In dem Haupttumor lassen sich eine ganze Anzahl einzelner oder gruppirter, zum Theil mehr polypenartig gebauter Knoten von Hanfkorn- bis über Bohnengrösse erkennen. Hinter dem Sternum gelegen findet sich ein länglicher Tumor, der von dem Haupttumor durch eine tiefgreifende Spalte getrennt ist, gegen das Zwerchfell hin aber mit ihm breit verbunden erscheint. Dieser Geschwulsttheil ist bis 8 cm breit, ragt, sich zuspitzend, herauf bis zur III. C. und liegt dem Zwerchfell an. Er fühlt sich ebenfalls sehr derb an. Bedeckt ist er grösstentheils von einer glatten Bindegewebsmembran, die in den beschriebenen derben Haupttumorüberzug übergeht, in dem zunächst netzartige, knorpelähnliche Verdickungen auftreten. Ueber den oberen Theil dieses Knotens zieht eine kleinfingerdicke Vene aufwärts. Der Pleuraraum zieht sich zwischen diesem medialen Tumor und der Hauptgeschwulst hinauf, und man kann von hier aus auf

der Höhe der linken Clavicula einen fast handtellergrossen, freien, spaltförmigen Pleuraraum abtasten. Schlaffes Lungengewebe fühlt man, wenn man vom Zwerchfell her eingeht, hinter dem Tumor nahe der Wirbelsäule, dem Tumor anscheinend aufliegend. Von dem retrosternalen Tumor lässt sich eine Bindegewebsmembran isoliren, wobei zahlreiche zarte Verwachsungen gelöst werden. Das vordere Mediastinum ist auf der Höhe der I. und II. C. so nach rechts gedrängt, dass es auf die linke Brustseite nicht mehr herüberragt. Weiter abwärts folgt dann die beschriebene starke Verdrängung des Herzbeutels. Die Farbe des linksseitigen Haupttumors ist, soweit nicht die beschriebenen weissen Verdickungen vorliegen, theils blass gelbröthlich, theils dunkel braunroth. Der vordere Rand der rechten Lunge verläuft bis zur Höhe der IV. C. etwas nach aussen vom rechten Sternalrande, biegt dann scharf nach aussen rechts um. Weiter abwärts lagert sich die vordere untere Spitze des Unterlappens zungenförmig etwas über den Herzbeutel. Die ganze Lunge ist, abgesehen von einigen kleinen Verwachsungssträngen am Hilus, frei. Die vorliegenden Theile sind blass, mässig anthrakotisch. Links ist die Oberfläche des Zwerchfelles stellenweise mit röthlichen Fibrinmassen verdeckt. Es erscheinen ferner daselbst Flecken mit strahligen Ausläufern oder diffus sehnig verdickt. Vereinzelt finden sich hahnenkammartige, graurothe, weiche, adhärente Massen. Aehnliche weiche Massen finden sich auch auf der verdickten Pleura costalis. Die Hals- und Brustorgane werden nun im Zusammenhange herausgenommen. Der linke Vagus verläuft hinter dem beschriebenen Tumor. Im Herzbeutel finden sich ca. 50 ccm seröser, klarer, braunroth gefärbter Flüssigkeit. Das Herz ist kräftig entwickelt, derb anzufühlen und zeigt eine auffallende Difformität insofern, als der linke Ventrikel und auch noch der Vorhof im Bereiche des Herzohres durch den von links andrängenden Tumor abgeflacht, ja sogar etwas muldenförmig nach rechts hin vertieft erscheint. Der Panniculus adiposus des Herzens ist gut entwickelt. Das Epicard zeigt ausgebreitete sehnige Verdickungen, diffus und zum Theil netzartig über dem rechten Vorhofe, mehr fleckig über dem rechten und linken Ventrikel. Die Aorta und Pulmonalis sind mit einander ausgiebig verwachsen, von den genannten Gefässen ziehen sich zum äusseren Blatte des Herzbeutels einzelne Verwachsungsstränge hin. Herzspitze vom linken Ventrikel gebildet. Auch das parietale Blatt des Herzbeutels ist etwas diffus verdickt, zeigt ausserdem an der Innenfläche kleinste, anscheinend fibröse knötchenartige Verdickungen. Rechter Vorhof und Ventrikel etwas erweitert. Muskulatur hypertrophisch, am Ventrikel bis fast 1 cm dick, blass braunroth, ohne Verfettung. Venae cavae ohne Besonderheiten. Tricuspidalis weit, für 3 Finger bequem durchgängig. Pulmonalklappen, abgesehen von Fensterungen, unverändert. Der Stamm und die Hauptäste der Pulmonalarterien sind frei und enthalten flüssiges Blut; in der Intima eine Anzahl von fettigen Degenerationsflecken. Die linke Pulmonalarterie verläuft hinter dem beschriebenen Tumor. Eine Verengerung durch die Geschwulst ist jedenfalls nur unbedeutend vorhanden. Rechte Lunge etwas vergrössert, die Ränder etwas diffus emphysematös, der Mittellappen grösstentheils atelectatisch. Bronchialdrüsen nicht wesentlich vergrössert, anthracotisch. Auch in den feineren Aesten der Lungenarterie keine

Pfröpfe. Auch hier Fettflecken in der Intima. Pleura zart. Parenchym braunroth, knisternd, mässig ödematös. Bronchialschleimhaut geröthet, mit etwas Schleim bedeckt. Mitralis für 2 Finger durchgängig, ohne Verdickungen. Linker Ventrikel eher eng, nicht hypertrophisch. Dreht man das Präparat herum, so dass die Aorta aufwärts sieht, so zeigt sich, dass die linke Lunge von hinten und von der Seite her dem Tumor aufgelagert ist, und zwar von der Spitze bis fast zur Basis desselben. Nach vorn schieben sich die Ausläufer der Lunge bis etwa zur mittleren Axillarlinie vor. Die Lunge ist schlaff, luftleer, vollständig atelectatisch, dunkel schiefrig gefärbt. Sie ist abgeplattet, in eine ganze Reihe von Fortsätzen ausgezogen, die mit der Oberfläche des Tumors fest verwachsen sind. Dagegen gelingt es, hiluswärts die Hand zwischen Lunge und Tumor vorzuschieben, behindert nur durch einzelne Verwachsungsstränge. Die Lingula ist nicht verwachsen. Die hintere obere und die vordere untere Spitze des Unterlappens ist strangförmig mit dem Oberlappen verwachsen. Die Basis des Unterlappens ist frei. Vom Lungenhilus aus spannt sich, soweit erkennbar, die Pleura des Lungenhilus über den Tumor hinüber. Der linke Bronchus zeigt keine deutliche Compression, auch die Hauptäste nicht. Der Inhalt besteht aus zähem Schleim in mässiger Menge, die Schleimhaut ist nur wenig geröthet. Lungenarterienäste auch hier frei. Bronchialdrüsen links klein, bis kaum erbsengross, anthracotisch. Die Grösse des Tumors beträgt, von der Spitze zur Basis gemessen, 33 cm, von der Seite gemessen 20 cm, die Dicke etwa 15 cm. Es wird ein Hauptschnitt durch die Geschwulst von vorn in der Richtung des Lungenhilus angelegt. Beim Schneiden knirscht stellenweise das Gewebe. Auf dem Durchschnitte zeigt der Tumor durchweg eine solide und ziemlich übereinstimmende Beschaffenheit. Die Consistenz ist derb, elastisch, stellenweise fast knorpelhart. Die letzteren Partien setzen sich aus kleineren und grösseren Knötchen von grauer bis grauröthlicher Farbe zusammen, die über die übrige Schnittfläche prominiren. Auch im Uebrigen ist die Schnittfläche im Allgemeinen grauröthlich, mässig feucht, fast ohne abstreichbaren Saft, im Ganzen glatt. Die gesammte Schnittfläche ist höckerig, setzt sich aus mehr oder weniger deutlich abgegrenzten, bis fast faustgrossen Knoten zusammen. Das Gewebe ist von Spalträumen und von deutlichen Blutgefässen durchzogen, die kleineren Knötchen gruppiren sich nicht selten deutlich um ein centrales Blutgefäss. Vielfach macht die Schnittfläche den Eindruck, als ob sich Gewebszüge in verschiedenen Richtungen durchkreuzen, namentlich auch gegen den Hilus hin. Da und dort finden sich eingesprengt unregelmässig gestaltete, etwas prominente, derbe, mehr weniger scharf begrenzte, opakgelbweisse Heerde. Gegen den unteren Pol der Geschwulst hin findet sich eine fast faustgrosse, so beschaffene Partie, in deren Mitte sich eine kleine, etwas unregelmässig fetzig oder balkig begrenzte Höhle, mit klarer Flüssigkeit erfüllt, vorfindet. Andere centrale Geschwulstpartien sind etwas eingesunken, durchscheinend, grau bis grauröthlich, etwas ödematös aussehend. Ein Zusammenhang des Tumors mit Lunge, Bronchus, Bronchialdrüsen ist nicht ersichtlich. Ueberzogen ist die Geschwulst von einer bis 5 mm dicken, derbgeschichteten Bindegewebsmembran, die ihre grösste Dicke an jenen Theilen erreicht, welche weit vom Lungenhilus entfernt liegen.

Auf den näher am Hilus gelegenen Theilen lässt sich von der Geschwulst allenthalben eine fibröse Membran abziehen. Die beiden Schilddrüsenlappen sind erheblich vergrössert, dunkelbraunroth, granulirt. Am unteren Pole des linken Lappens findet sich ein subcapsulärer, scharf begrenzter, erbsengrosser, blass grauröthlicher Knoten von mittlerer Consistenz. Im linken Lappen finden sich ausserdem einige ebenso beschaffene Knötchen, theils unter der Kapsel, theils im Gewebe selbst, ferner ein haselnussgrosser, abgekapselter, colloider Knoten. Vorderes und hinteres Mediastinum durchaus frei von Geschwulstbildung. Milz ziemlich stark vergrössert, Kapsel gespannt, Gewebe mässig fest. Pulpa blutreich, dunkel braunroth, Trabekel wenig sichtbar, Follikel stellenweise gut erkennbar, zum Theil etwas vergrössert. Nebennieren unverändert. Ureteren nicht erweitert. Nieren mit abziehbarer Kapsel, glatter, dunkelrother Oberfläche, etwas geschwellt, derb. Auf dem Durchschnitt Rinde etwas verbreitert, dunkelbraunroth, Pyramiden noch dunkler, mehr violett. In einzelnen Pyramiden kleine, derbe, weisse, scharf umschriebene Fibromknötchen. Beckenorgane ohne Besonderheiten. Der Magen enthält reichlich breiig-flüssigen graugelblichen Inhalt. Schleimhaut im Allgemeinen blass, glatt, im Pylorustheil mamelonirt. Da und dort eine Anzahl kleiner Schleimhauthämorrhagien. Zäher, trüber Schleimbelag. Letzterer findet sich noch reichlicher im Duodenum. Schleimhautblutungen bestehen zahlreich im ganzen Ileum, Schleimhaut im ganzen Darm geröthet, Follikuläre Apparate etwas geschwellt, blass. Darminhalt im Dünndarm flüssig, etwas bluthaltig, im Dickdarm breiig, gelblich. Pancreas etwas geröthet, sonst ohne Besonderheiten. Leber etwas geschwellt, Oberfläche nicht ganz glatt, da und dort vielmehr flach kleinhöckerig. Mehrere bis wallnussgrosse cavernöse Angiome unter der Kapsel und im Parenchym. Letzteres blutreich, Läppchenzeichnung deutlich. Gallenblase mässig mit grünlicher Galle gefüllt. Ligamentum hepatoduodenale frei. Im Leberparenchym ein hanfkorngrosses, weisses, scharf umschriebenes, verkalktes Knötchen.

Mikroskopisch stellte sich die ganze Geschwulst dar als ein Fibrosarkom, in dem die Grundsubstanz bald mehr bald weniger entwickelt war, nie aber ganz fehlte. Die Bindegewebsbündel waren vielfach stark verdickt und glänzend. Stellenweise hatte sich an der Oberfläche eine dicke gleichmässige Schicht aus sehnigem, seidenartig glänzendem Gewebe gebildet, in dem die stark verdickten und glänzenden Bindegewebsbündel einander parallel liefen, und sehr spärliche spindelförmige Kerne lagen. In der Nähe des Lungenhilus, an Stellen, wo keine Verwachsungen bestanden, konnte als Residuum der über den Tumor hinwegziehenden Pleura eine dünne Lage elastischer Fasern nachgewiesen werden und hiermit die schon mikroskopisch auf ein subpleural gelegenes Fibrosarkom gestellte Diagnose auch mikroskopisch befestigt werden (Prof. Nauwerck).

Vielfach waren auch an den Stellen, wo Verwachsungen bestanden, mehr oder weniger elastische Fasern in den oberflächlichen Partien des Tumors nachzuweisen, doch gehörten diese

meistens zu den Gefässen. Die lockeren Verwachsungen stellten sich meistens als ein unregelmässiges, bindegewebiges Balkenwerk dar, das unregelmässige, meistens langgestreckte und der Oberfläche des Tumors parallel laufende, vielfach mit einander communicirende und bald mit einem ganz flachen Endothel, bald mit einem flach kubischen Endothel ausgekleidete Lymphräume einschloss, so dass man den Eindruck eines lymphangiectatischen Carcinoms bekam. Diese Lymphräume senkten sich auch vielfach zwischen die einzelnen Tumorknollen hinein, wie denn überhaupt der ganze Tumor einen auffallenden Reichthum an Lymphgefässen zeigte, so dass man ihn am passendsten als ein lymphangiectatisches Fibrosarkom bezeichnen konnte.

II.

Im Jahre 1883 beschrieb Lichtheim zwei Mucorarten, den Mucor corymbifer und den Mucor rhizopodiformis, welche sich gegenüber den bereits bekannten Mucorarten durch eine hohe Pathogenität für Kaninchen auszeichneten. Die Frage, ob diese Schimmelpilze auch für Menschen pathogen seien, musste damals vor der Hand offen gelassen werden, da zwei diesbezügliche Beobachtungen von Fürbringer aus dem Jahre 1876 wegen der nicht ganz zutreffenden Beschreibung der Pilze für die Beantwortung dieser Frage nicht verwerthet werden konnten. Im ersten Falle handelte es sich um einen 66-jährigen Mann, der mit der klinischen Diagnose einer Carcinosis generalis auf den Sectionstisch kam. Bei der Autopsie wurden ausser einem primären Magencarcinom und einer Unzahl metastatischer Krebsknoten in den verschiedensten Organen zwei subpleural gelegene, wallnussgrosse, derbe, hämorrhagische, im Beginn eines brandigen Zerfalls befindliche Heerde und Lungenemphysem nachgewiesen. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden im Inneren dieser beiden Lungenheerde Fadenpilze gefunden, die Fürbringer geneigt war, für einen verkümmerten Mucor mucedo anzusprechen. Im zweiten Falle handelte es sich um einen 31jährigen Mann, der unter den Erscheinungen einer extremen Cachexie zu Grunde ging. Bei der Section wurden ein enormer Magendarmkatarrh und in den emphysematös geblähten Lungenspitzen drei subpleural gelegene, bis wallnussgrosse Brandheerde mit hämorrhagischem Saume gefunden.

Die mikroskopische Untersuchung deckte in dem kleinsten dieser Heerde, und zwar im hämorrhagischen Saume, die Gegenwart der nämlichen Fadenpilze wie im ersten Falle auf. Diese Pilze erinnern nun in Grösse und Form vielfach an den von Lichtheim be-

schriebenen Mucor corymbifer, indes enthält ihre Beschreibung mehrere Momente, im Besonderen die reiche Septirung des Mycels und die eigenthümliche Form der ausgebildeten Sporangien, die eine sichere Identificirung unmöglich machen.

Ganz ähnlich steht es mit einem Falle, den Paltauf 1885 veröffentlichte. Ein 52jähriger Tagelöhner erkrankte unter den Erscheinungen einer umschriebenen eitrigen Peritonitis. Unter hinzutretenden Lungensymptomen trat nach $2\,^1/_2$ Wochen der Tod ein. Bei der Autopsie wurden mehrere Hirnabscesse, zahlreiche derbe, rundliche pneumonische Heerde in beiden Lungen, eine Phlegmone des Pharynx und Larynx, abgekapselte eitrige peritonitische Exsudate, eine Darmblutung, ein Milztumor und eine Anzahl umfänglicher, theils seichter, theils bis zur Serosa greifender, zur Längsrichtung des Darmes quergestellter Geschwüre gefunden. In der Pharynx- und Larynxphlegmone, in den Lungen- und Hirnabscessen und in den Darmgeschwüren wurden bei der mikroskopischen Untersuchung Fadenpilze gefunden, die von Paltauf als einer Mucorart, wahrscheinlich dem Mucor corymbifer angehörig betrachtet wurden. Als Eingangspforte der Infection sah Paltauf den Darm an und glaubte, dass sich die Mykose von hier aus auf dem Blutwege durch Verschleppung wuchernder Mycelien verbreitet hätte. Es ist nun nicht zu leugnen, dass die von Paltauf gefundenen Fadenpilze mit dem von Lichtheim beschriebenen Mucor corymbifer in sehr vielen Punkten, speciell in der Grösse und in der Form der einzelnen Elemente gut übereinstimmen. Doch verbietet auch hier das Fehlen typischer Sporangien eine sichere Identificirung. Dagegen kann der Umstand, dass die Paltauf'schen Fadenpilze eine geringfügige Septirung zeigen, nicht mehr gegen die Annahme einer Identität geltend gemacht werden, seitdem Hückel nachgewiesen hat, dass auch dem Mucor corymbifer eine sichere, wenn auch nur sehr unbedeutende Septirung zukommt.

Dass nun aber dem von Lichtheim beschriebenen Mucor corymbifer in der That auch eine Pathogenität für Menschen zukommt, wurde durch ein paar Fälle von Otomycosis mit diesem Pilze bewiesen. Schon Böke fand in einem Falle am Trommelfelle einen Schimmelpilz, der trotz der dürftigen Beschreibung etwas an den Mucor corymbifer erinnert. Böke selbst hielt seinen Pilz für einen Mucor mucedo. Vollkommen sicher gestellt wurde aber das Vorkommen des Mucor corymbifer beim Menschen durch Hückel, der in einem Falle von Wagenhäuser, und durch Siebenmann, der in einem eigenen Falle diesen Pilz im äusseren

Gehörgange nachweisen konnte. Im Wagenhäuser-Hückelschen Falle wurden auch das Culturverfahren und das Thierexperiment zum Beweise der Identität herangezogen.

Es darf hierbei nicht überraschen, dass die ersten sicheren Befunde von Mucor corymbifer beim Menschen gerade im äusseren Gehörgange desselben erhoben worden sind, denn es gibt am menschlichen Körper kein zweites Organ, das auch nur annähernd so häufig von Schimmelpilzmykosen befallen wird wie der äussere Gehörgang. Wir erinnern hier nur an die Häufigkeit der Aspergillusmykosen im menschlichen Gehörorgan und an die Seltenheit derselben im menschlichen Respirationstractus. Auch gibt es eine ganze Reihe von Schimmelpilzen, deren pathogene Bedeutung für den Menschen einzig und allein auf dem gelegentlichen Nachweise derselben im menschlichen Gehörorgan beruht. Offenbar spielen bei der Entstehung der Schimmelpilzmykosen im menschlichen Gehörorgane die Lage desselben und die Häufigkeit bestimmter pathologisch-anatomischer Veränderungen desselben (vergl. Siebenmann) eine bedeutsame Rolle.

Sehen wir also hier von den Befunden Fürbringer's und Paltauf's als nicht mit Sicherheit für die Kenntniss des Mucor corymbifer verwerthbar ab, so gehört bisher auch der Mucor corymbifer zu den zahlreichen Schimmelpilzen, deren Vorkommen beim Menschen sich auf das Gehörorgan desselben beschränkt.[1]) Es dürfte demnach ein zufälliger Nebenbefund im zweiten Falle von primärem Endothelkrebs der Pleura insofern von besonderem Interesse sein, als derselbe geeignet ist, den Mucor corymbifer aus der grossen Zahl von Schimmelpilzen, die beim Menschen nur im Gehörorgan vorkommen, auszusondern und ihm eine besondere Stellung, ähnlich der des Aspergillus fumigatus, anzuweisen.

An einer Stelle war das Lungengewebe dicht unter der Pleura von flächenhaft ausgedehnten Schimmelpilzvegetationen durchsetzt. Im Wesentlichen präsentirten sich dieselben als ein mehr oder minder mächtiges Flechtwerk von Mycelfäden, die das Lungengewebe nach den verschiedensten Richtungen durchzogen. Diese

1) Zu diesen Schimmelpilzen gehören auch der Mucor reptatus, der von Siebenmann, und der Mucor ramosus, der von Jakowski in einem Falle von Otomycosis nachgewiesen wurde. Hiermit sind die Mucorbefunde beim Menschen ziemlich erschöpft. Sehen wir hier von der Behauptung Baumgarten's, dass die Chionyphe Casteri nach der Beschreibung und Abbildung Caster's ein der Mucorgruppe angehöriger Schimmelpilz sei, ab, so bleibt nur noch der Nachweis eines dem Mucor stolonifer ähnlichen Schimmelpilzes auf dem Boden eines Osteochondroms der linken Hand durch Ceci zu erwähnen übrig.

Mycelfäden, die man häufig auf lange Strecken verfolgen konnte, zeigten meistens einander parallel laufende Conturen, nur stellenweise war es zu mehr oder minder ausgeprägten varicösen Erweiterungen gekommen. Ueberall zeigte sich eine üppige Verzweigung, die meistens dichotomisch, vielfach aber auch dreifach und mehrfach war. Häufig setzten die abgehenden Zweige die Theilung weiter fort. Hier und da konnte eine sichere Septirung der Mycelfäden constatirt werden, und zwar meistens in der Nähe von Theilungsstellen. Sehr häufig wurde dagegen eine Septirung durch Faltung resp. Knickung der Mycelfäden vorgetäuscht. Meistens war der Inhalt der Mycelfäden homogen durchscheinend, doch sah man auch vielfach im Centrum derselben, speciell der dickeren Mycelfäden, einen ungefähr ein Drittel der ganzen Dicke einnehmenden, mehr oder weniger scharf conturirten, fein granulirten Strang verlaufen.

Ausser diesen typischen Mycelfäden sah man häufig Gebilde, die eine mehr oder weniger kugelige resp. längliche Gestalt zeigten und meistens an der Peripherie eine Anzahl grösserer oder kleinerer kugeliger oder länglicher Auswüchse besassen, die hier und da direct in typische Mycelfäden übergingen. Sie hatten eine mehr oder weniger dicke, vielfach deutlich geschichtete, hellbräunliche bis dunkelbraune Schale und wurden fast vollständig von einer mehr oder weniger scharf conturirten Masse eingenommen, die auf dem Durchschnitte ein zierliches Netzwerk aus feingranulirten Bälkchen zeigte. Hier und da lagen in diesen Massen kleine homogene, transparente Kügelchen. Diese Inhaltsmasse, die meistens nur durch einen schmalen Spalt von der sie umgebenden Zelle getrennt war, füllte ebenso die einzelnen Auswüchse dieser eigenthümlichen Gebilde aus und ging vielfach continuirlich in die schon beschriebenen im Centrum der abgehenden Mycelfäden sitzenden Stränge über.

Ferner sah man ebenfalls häufig Gebilde, die in ihrer Configuration bald an Wurzelknorren, bald an Krallen, bald an Geweihe, bald an Quirle und Sterne lebhaft erinnerten. Ihre Ausläufer setzten sich ebenfalls hier und da direct in dicke Mycelfäden fort. Sie hatten eine mässig dicke Hülle, ihr Inhalt war im Wesentlichen der nämliche wie bei den beschriebenen kugeligen oder länglichen Gebilden.

Zwischen diesen beiden Typen von Gebilden sah man alle möglichen Uebergangsformen. Allem Anscheine nach hatten wir es hier mit dem mächtigen Keim- und Wurzellager der Schimmelpilze zu thun, wie dasselbe direct aus den Sporen entstanden war.

Vielfach bemerkten wir nun ferner Gebilde, die als Schimmelpilzsporangien angesprochen werden mussten. So sahen wir, meistens an Mycelfäden von mittlerer Dicke sitzend, eigenthümliche kugelige resp. birnförmige Gebilde, deren Oberfläche von einer dünnen glatten Membran gebildet wurde, unter der dicht bei dicht grössere und kleinere Kügelchen sassen. Im Centrum dieser Gebilde bemerkten wir einen kugeligen resp. birnförmigen Knopf, der im Wesentlichen nur eine Endanschwellung der betreffenden Mycelfäden darstellte. Derselbe war scharf conturirt, homogen und transparent. Offenbar hatten wir hier Sporangien vor uns, deren Sporen und Columella wir durch die dünne transparente Sporangienmembran hindurch wahrnehmen konnten. An einzelnen Sporangien — meistens handelte es sich um kleinere Formen — hatte sich die Sporangienmembran als dünne Hülle von der darüber liegenden Sporenmasse mehr oder weniger abgehoben.

Ausser diesen vollständig ausgebildeten Sporangien sahen wir aber auch solche, die sich im Wesentlichen nur als grosse, blasige Endanschwellungen der betreffenden Mycelfäden präsentirten und vielfach weder Sporen noch Columellen mit Sicherheit erkennen liessen. Bisweilen sah man im Centrum an der Stelle der Columelle eine kugelige oder birnförmige, wenig scharf conturirte, grob granulirte Masse, die sich direct in den betreffenden Mycelfaden fortsetzte. Oder man sah das ganze Sporangium von wenig scharf conturirten Bläschen ausgefüllt.

Weiterhin bemerkten wir ausserordentlich zahlreiche Gebilde, die, meistens an mehr oder weniger dünnen Mycelfäden sitzend, eine mehr oder weniger kugelige oder birnförmige oder kreiselförmige Gestalt besassen. Dieselben waren homogen, transparent und zeigten einen hellbräunlichen resp. gelbgrünlichen Farbenton, der sich auch noch bis auf die anstossenden Partien der betreffenden Mycelfäden erstreckte. Vielfach sahen wir zu beiden Seiten dieser Gebilde an der Stelle, wo die Verjüngung in die Mycelfäden begann, kleine Schüppchen, die sich mit der Spitze mehr oder weniger nach der Kuppe dieser Gebilde hinneigten. Diese Schüppchen waren nur der Ausdruck einer schmalen, hutkrempenartig oder halskrausenartig um die ganzen Gebilde herumgehenden Membran, die mitunter in ihrem ganzen Verlaufe sichtbar war.

Offenbar stellten diese Gebilde isolirt stehende und zur vollständigen Ausreifung gelangte Columellen dar und die um sie verlaufenden Membranen waren offenbar nur die Residuen der abgefallenen Sporangienmembranen.

Die Mycelfäden, an denen die Sporangien resp. die isolirten Columellen sassen, waren abwärts gewöhnlich nur auf kurze Strecken und nur ausnahmsweise bis zu den nächsten Theilungsstellen zu verfolgen. Es war uns deshalb unmöglich, über die Form des Fruchtstandes ein sicheres Urtheil zu gewinnen.

Zur Färbung der Schimmelpilze wandten wir gewöhnlich Hämatoxylinlösungen an, und zwar gelang die Färbung am besten, wenn wir die Lungenschnitte mehrere Stunden in ganz dünnen Lösungen liegen liessen. Auch mit Methylenblaulösungen erhielten wir eine brauchbare Färbung.

Bei der Färbung der Lungenschnitte mit Löffler'schem Methylenblau oder nach Gram traten mächtige Anhäufungen der verschiedensten Bakterien, besonders Coccen, zu Tage. Dieselben lagen meistens in den Alveolarlumina, doch sahen wir sie auch in grosser Zahl im Gewebe selbst, und zwar schienen sie hierbei mit Vorliebe den von den Schimmelpilzen vorgezeichneten Bahnen zu folgen.

Was nun die Veränderungen des Lungengewebes, in dem die Schimmelpilzvegetation Platz gegriffen hatte und die Lagerung und Gruppirung der Schimmelpilze in dem afficirten Lungengewebe betrifft, so zeigte zunächst fast das gesammte Lungengewebe des mykotischen Heerdes eine sehr schlechte Kernfärbung, die um so schlechter wurde, je mehr man sich dem Centrum desselben näherte. In den mehr centralen Partien waren die Alveolen vielfach mehr oder weniger erweitert und enthielten gequollene Alveolarepithelien, polynucleäre Leukocyten und körnige Detritusmassen. Das interstitielle Bindegewebe war vielfach mehr oder weniger vermehrt und zeigte eine mässige, bald mehr diffuse, bald mehr circumscripte Infiltration mit Rundzellen. Die venösen Blutgefässe waren strotzend mit Blut gefüllt. Ihre Blutsäulen zeigten oft einen grossen Reichthum an Leukocyten. Das Mycelgeflecht erfüllte nun in diesen Partien nicht allein die Alveolarlumina, indem es dieselben in den verschiedensten Richtungen überbrückte, sondern drang auch mit mächtigen Zügen ins interstitielle Gewebe hinein, wobei es mit Vorliebe der Richtung der Gewebsspalten folgte. Ganz die nämliche Erscheinung zeigte sich auch da, wo die Schimmelpilze auf die Wandungen der Blutgefässe — in den meisten Fällen handelte es sich allem Anscheine nach um venöse Gefässe — übergriffen. Alsdann sah man die Blutgefässwandungen in concentrischen Kreisen von langen Mycelfäden durchzogen. Von hier aus drangen dann die Mycelfäden in das Innere der Blutgefässe hinein, um die Blut-

säulen in grösserer oder geringerer Menge zu durchsetzen. Meistens war das Mycel in den Wandungen der Blutgefässe reichlicher entwickelt als in den Lichtungen, doch fanden wir auch Blutgefässe, wo dieses Verhältniss umgekehrt war. Hier und da sahen wir sogar Blutgefässe, die nur in den Lichtungen die Pilze zeigten, offenbar ein Beweis dafür, dass sich die Pilze auch in der Richtung der Lichtungen weiter verbreiteten. Häufig sahen wir ferner die Mycelfäden in kleinen hämorrhagischen Heerden, bei denen wir nicht mit Sicherheit erkennen konnten, ob es sich um wirkliche Blutgefässe oder um kleine Hämorrhagien handelte. Möglicherweise handelte es sich um kleine Hämorrhagien, die der destructiven Einwirkung der Pilzvegetation auf das Gewebe resp. auf die Blutgefässe ihre Entstehung verdankten.

Ausser den gewöhnlichen Mycelfäden sahen wir in diesen Partien in den Alveolarlumina auch die oben beschriebenen grossen, bizarr geformten Gebilde, in denen wir das Wurzel- oder Keimlager der Schimmelpilze vermutheten, wie es direct aus den Sporen entsteht. Recht auffallend und schwer zu erklären war deshalb ein Befund, den wir ganz ausnahmsweise erheben konnten, nämlich das Vorkommen derartiger Gebilde in den Blutgefässen. Wir sahen mitten in der Blutsäule ein grosses längliches Gebilde, das vollkommen der obigen Beschreibung entsprach. Gehen derartige Gebilde ausnahmsweise auch aus Mycelien hervor? Sehr spärlich waren in den Alveolarlumina dieser Partien die Sporangien und isolirten Columellen. Dagegen fanden wir ein von zahlreichen Sporangien und Columellen durchsetztes Mycelgeflecht in grossen, unregelmässigen, im Wesentlichen langgestreckten und der Oberfläche paralell laufenden Räumen, die durch ihre perivasculäre Lage am meisten an Lymphräume erinnerten, wahrscheinlich aber wegen der eingeschlossenen Fruchtkörper als Bronchiallumina anzusprechen waren. Ausser den Pilzen sahen wir in denselben Leukocyten, die vielfach keine Kernfärbung mehr zeigten, und anthracotisches Pigment.

Je mehr man sich in der Tiefe und an der Seite des mykotischen Heerdes der Peripherie desselben näherte, um so normaler wurde das Lungengewebe bezüglich seiner Kernfärbung und um so spärlicher wurden die Pilze. Nur hier und da war es zu erheblicheren Ansammlungen von Rundzellen im Gewebe und von Eiterzellen in den Alveolen gekommen. Ganz andere Veränderungen traten jedoch da in die Erscheinung, wo die Pilzvegetation an die Pleura grenzte. Das Auffallendste waren lange, spaltförmige Räume, die zwischen

Lunge und Pleura sich ausbreiteten und meistens sowohl nach der Lunge hin als auch ganz besonders nach der Pleura hin von einer mehr oder minder dicken Schicht von Granulationsgewebe begrenzt waren. Wahrscheinlich waren dieselben aus den oberflächlich gelegenen Alveolen durch eitrige Einschmelzung der Alveolensepta entstanden. Diese Spalträume enthielten die mächtigsten Pilzformationen. Stellenweise bildeten die Mycelfäden einen äusserst dichten Filz, indem sich dicke und dünne Mycelfäden in den verschiedensten Richtungen innig durch einander verflochten. In diesen Spalträumen haben wir auch die meisten Sporangien und isolirten Columellen gefunden.

Ausser diesen Pilzelementen sahen wir in diesen Spalträumen mehr oder minder zahlreiche polynucleäre Leukocyten und körnige Detritusmassen. Hier und da sah man auch grosse Zellen mit zahlreichen, meist peripher gestellten Kernen. Offenbar kam diesen Zellen die Bedeutung von Fremdkörperriesenzellen zu. Das angrenzende und ebenfalls von zahlreichen Mycelfäden durchsetzte Granulationsgewebe zeigte speciell nach der Pleura hin eine sehr verschieden starke Entwicklung. Stellenweise bildete es ganz dünne Lager, die direct an die in Geschwulstmassen umgewandelte Pleura grenzten, an anderen Stellen war es zur Bildung mächtiger Lager gekommen, die mehr oder weniger tief in die entartete Pleura eindrangen. Vielfach sah man an diesen Stellen in den peripherstenPartien als Ueberreste des entarteten Pleuragewebes die stark verdickten und glänzenden Bindegewebsfibrillen, zwischen denen sich das Granulationsgewebe mit seinen Mycelfäden ausbreitete. An einzelnen Stellen war es in der Umgebung dieses Granulationsgewebes in der entarteten Pleura zur Bildung von mehr oder weniger ausgedehnten hämorrhagischen Infiltrationsheerden gekommen, vielleicht in Folge der destructiven Einwirkung des Mycels, das vielfach in diese hämorrhagischen Heerde hinein vorgedrungen ist. An einer Stelle war die Pleura von dem andrängenden Granulationsgewebe in breiter Ausdehnung vorgebuckelt und in der Mitte perforirt. Auf dem Boden dieses kraterförmigen mykotischen Pleurageschwüres sah man zahlreiche Mycelfäden über die Pleuraoberfläche hervorragen.[1])

Vergleichen wir unseren Schimmelpilz mit dem von Lichtheim beschriebenen und abgebildeten Mucor corymbifer, so können wir

1) Derartige mykotische Pleurageschwüre gehören allem Anscheine nach zu den grössten Seltenheiten. Rayer und Gairdner haben Schimmelbildung auf der Pleura bei Phthisikern mit Pneumothorax beobachtet.

nicht umhin, eine völlige Identität zwischen beiden Pilzen anzunehmen. Auch durch einen Vergleich unserer Schimmelpilze mit einer frischen Cultur des Mucor corymbifer konnten wir uns von der absoluten Identität beider Pilze überzeugen. Der Umstand, dass die ausgebildeten Sporangien etwas kleiner waren, als wir nach den Angaben Lichtheim's erwarten durften, kann gegen eine Identität um so weniger geltend gemacht werden, als schon Lichtheim die ausserordentlich wechselnde Grösse der Sporangien betont hat (Querdurchmesser 10—70 μ), und als auch im Siebenmann'schen Falle die Sporangien nur einen Grunddurchmesser bis 35 μ hatten. Ebenso wenig kann die Identität durch den Nachweis der geringen Septirung in Frage gestellt werden, da dem Mucor corymbifer in der That eine allerdings nur sehr geringfügige Septirung zukommt.

In einer früheren Arbeit haben wir den Versuch gemacht, die bis dahin beobachteten Fälle von Aspergillusmykose des menschlichen Respirationsapparates vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus in ein bestimmtes, übersichtliches System zu bringen. Wir waren geneigt, unter den für eine derartige Systematik verwerthbaren Fällen zwei Reihen als secundäre und primäre Aspergillusmykosen einander gegenüber zu stellen. Bei den secundären Aspergillusmykosen war es erst auf der Basis mehr oder minder tiefgreifender, nekrotischer Erweichungsprocesse, die gewöhnlich zur Bildung grösserer oder kleinerer Höhlen geführt hatten, zur Ansiedlung und Entwicklung des Aspergillus fumigatus gekommen. Bei den primären Aspergillusmykosen waren dagegen allem Anscheine nach der Verschimmelung entweder gar keine oder nur sehr geringfügige Veränderungen des Gewebes vorausgegangen, mochten diese nun in einfachen katarrhalischen Entzündungsprocessen oder in Erweiterungen des Alveolarlumens bestanden haben.

Legen wir dieses Eintheilungsprincip auch den Mucormykosen des menschlichen Respirationsapparates zu Grunde, so müssen wir unseren Fall mit Rücksicht auf das Fehlen gröberer primärer Läsionen des Lungengewebes als eine primäre Mucormykose bezeichnen, bei der das die Ansiedlung und Entwicklung der Schimmelpilze begünstigende Moment im Wesentlichen in einem starken Lungenemphysem gegeben war.

Literatur I.[1])

Benda, C., Ueber das primäre Carcinom der Pleura. Deutsche med. Wchschr. 1897, Nr. 21. (Vortrag, gehalten im Verein für innere Medicin zu Berlin

1) Die mit einem * versehenen Schriften enthalten das casuistische Material.

am 22. Febr. 1897. Sitzungsberichte: Berliner klin. Wchschr. 1897, Nr. 9. Deutsche med. Wchschr. 1897, Nr. 18. Vereins-Beilage Nr. 12.)
Biggs, Endothelioma of the pleura. Proceedings of the New-York. Pathol. Society. 1891. p. 119
Billroth, T. und V. Czerny, Beiträge zur Geschwulstlehre. — II. T. Billroth, Ueber alveoläre Sarkome. Arch. f. Chir. Bd. XI, H. 1. 1869.
Birch-Hirschfeld, F. S., Lehrbuch der pathologischen Anatomie. II. Bd. Specielle pathologische Anatomie. 1897. 3. Aufl.
Böhme, M., Primäres Sarko-Carcinom der Pleura. Virch. Arch. 1880. Bd. 81.
Bostroem, E., Das Endothelcarcinom. Ein Beitrag zur Histogenese des Carcinoms. Diss. Erlangen 1876. Gedruckt 1881.
Chvostek, F., Mittheilungen aus der Klinik des Prof. A. Duchek. III. Primär. Scirrhus des Bauchfelles von enormer Mächtigkeit und flächenhafter Ausbreitung. Scirrhus des Zellgewebes um das Rectum. Markschwamm der Leber und einzelner Drüsen in der Bauchhöhle. Kleine Krebsknötchen in der Milz, in der rechten Pleura und am Herzbeutel. Peritonitis. Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. Jahrg. 12. Nr. 39 u. 40. 1866.
Coats, Primary cancer of pleura. The Glasgow. Med. Journ. July 1889.
Collier, W., Case of primary malignant disease of the pleura. The Lancet 1885. Vol. II, No. 21.
Deruschinsky, S. F., Primäres Sarkom der Pleura. Deutsche med. Wchschr. 1888. Nr. 3.
Driessen, L. F., Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Beiträge zur patholog. Anat. und allgem. Pathol. (Ziegler.) Bd. XII. 1893. Diss. Freiburg. 1892.
Eberth, C. J., Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Zürich. II. Zur Entwicklung des Epithelioms (Cholesteatoms) der Pia und der Lunge. Virch. Arch. 1870. Nr. 49.
Ehrlich, P., Beiträge zur Aetiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. II. Zur Diagnostik der carcinomatösen Pleuritis. Charitéannalen. 1880. Jahrgang VII. Herausgegeben 1882.
Engelbach, K., Ein Beitrag zur Differentialdiagnose pleuritischer Exsudate und Neubildungen der Pleura, im Anschluss daran ein Fall von Endothelcarcinom der Pleura. Diss. Freiburg 1891.
Eppinger, H., Mittheilungen aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Prag. 5. Endotheliom der Meninx pia mit Metastasen in der Pleura, der Lungen und dem Pericard. Vierteljahrsschrift f. d. prakt. Heilk. (Prag.) Jahrg. 32. Bd. 1 und 2 (Bd. 125 und 126). 1875.
Eppinger, K., Ueber Endotheliome. Prager med. Wchschr. 1876. Nr. 4 u. 5.
Finlay and Parker, Case of primary cylindrical epithelioma of the lung with secondary deposits in the pleura, bronchial glands and liver. Med. Chir. Transactions. LX. (Virch.-Hirsch's Jahresber. f. 1877. Bd. I.)
Fränkel, A., Zur Diagnostik d. Brusthöhlengeschwülste. Deutsche med. Wchschr. 1891. Nr. 50 u. 51. (Vortrag, gehalten in d. Berliner med. Gesellsch. 1891.
Fränkel, A., Ueber primären Endothelkrebs (Lymphangitis prolifera) der Pleura. Berliner klin. Wchschr. 1892. Nr. 21 und 22. (Vortrag in der Hufelandschen Gesellsch. in Berlin. Demonstrationen auf dem XI. Congress f. inn. Med. zu Leipzig am 22. April 1892. Verhandl. des Congr. f. inn. Med. XI. Congr. 1892. Deutsche med. Wchschr. 1892. Nr. 31.) (Vergl. auch die Discussion zum Benda'schen Vortrage.)
Friedländer. Ueber Epithelwucherung und Krebs. Strassburg 1877.
Gay, G. W., Miliary encephaloid cancer of the lungs. The Boston Med. and Surg. Journ. Jan. 1876.
Gebhardt, W., Beiträge zur Kenntniss des Endothelioms der Pleura. Diss. Freiburg 1894.
Georgi, W., Ein Fall von primärem Lungencarcinom ohne Metastasen. Berlin. klin. Wchschr. 1879. Nr. 28 u. 29.
Glockner, A., Ueber den sogen. Endothelkrebs der serösen Häute (Wagner-Schulz). Zeitschr. f. Heilk. (Fortsetzung d. Prager Vierteljahrsschr. für prakt. Heilk.) 1897. Bd. XVIII, H. II u. III.
Greenish, R. W., A case of primary sarcoma of the pleura. The journ. of anat. and physiol. norm. and pathol. Vol. XVII. Part III. 1883.

Harris, A contribution to the pathology and clinical features of primary malignant disease of the pleura. Journ. of pathology and bacteriology. Nov. 1893.

Hebb, R. G., Primary cancer of pleura. Transactions of the Pathol. Soc. of London. April 1893.

Hertwig, O., und R. Hertwig, Die Coelomtheorie. Versuch einer Erklärung des mittleren Keimblattes. Jena 1881.

Hjelt, O., Primärt Lungcarcinom. Finska Läkareselskab. 1881. Bd. 22. (Virch.-Hirsch's Jahresber. f. 1880. Bd. I.)

Hofmokl, Ein sehr reiches Rundzellensarkom bei einem 3½jährigen Knaben, von der linken Pleura ausgehend für einen Pyohämatothorax imponirend. Rippenresection nach vorausgehender Punction. Tod am 3. Tage. Arch. f. Kinderheilk. 1884. Bd. V.

Hofmokl, Ueber ein circa mannskopfgrosses sog. Endothelsarkom, von der rechten Pleura eines 7jährigen Knaben ausgehend. Arch. f. Kinderheilk. Bd. VII. 1886.

Hoyle, W. E., Case of primary epithelioma of the lung, with secondary deposits in the kidney, vertebrae, and ribs. The journ. of anat. and physiol. norm. and pathol. Vol. XVII. Part IV. 1883.

Kanders, J., Zur Casuistik der Pleuraerkrankungen. Wiener med. Blätt. 1880.

Klemensiewicz, K., Ueber lacunäre Usur der quergestreiften Muskelfasern. Sitzungsber. d. math.-naturwiss. Classe d. kaiserl. Akad. d. Wissenschaft. (Wien). Bd. LXXIX. Abth. III. Jahrg. 1879.

Langhans, T., Ueber Glykogen in pathologischen Neubildungen u. d. menschlichen Eihäuten. Virch. Arch. Bd. 120. 1890.

Lataste, Cancer du poumon. Examen microscopique par Malassez. Bulletins de la société anatomique de Paris. Le année. 3e série. Tome X. Décembre 1875.

Laue, H., Ueber primäre maligne Neubildungen des Bauchfelles. Dissertation. München 1890.

Lebert, H., Handbuch der praktischen Medicin. Bd. 2. Tübingen 1859.

Lemaistre (cit. bei de la Menardière).

Lépine, Carcinome primitif de la plèvre. Bulletins de la société anatomique de Paris 1869.

Lubarsch, O., Hypertrophie und Geschwülste. Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie des Menschen und der Thiere. (Lubarsch und Ostertag.) Ergebnisse der allgem. Pathologie und patholog. Anatomie des Menschen und der Thiere. 1895. 2. Abth.

von Lukowicz, Ein Fall von Gallertgeschwulst des Os femoris. Dissertat. Halle 1879.

Malassez, L., Examen histologique d'un cas de cancer encéphaloïde du poumon (épithelioma). Arch. de physiol. norm. et pathol. Sér. II, Tome III. Ann. VIII. 1876.

Malmsten, P. H., och C. Wallis, Fall of cancer medullaris mediastini postici et pleurae dextrae. Hygiea. Sv. läk. sällsk. fösh. (Virch.-Hirsch's Jhrsb. f. 1875. Bd. II.)

de la Ménardière, M. A., Étude clinique sur les manifestations cancéreuses de la plèvre. Thèse de Paris 1874.

Neelsen, F., Untersuch. üb. d. „Endothelkrebs" (Lymphangitis carcinomatodes). Deutsch. Arch. f. klin Med. 1882. Bd. 31.

Neumann, E., Beiträge zur Kenntniss d. Entwicklung d. Neoplasmen. 1. Carcinoma mammae combinirt mit elfenbeinartigem Hautkrebs (Albert's) und Muskelkrebs.. Virch. Arch. 1861. Bd. 20.

Neumann, E., Zur Kenntniss der zelligen Elemente der Sarkome. Archiv der Heilk. (Wagner). Jahrg. 12. 1871.

Neumann, E., Ueber Sarkome mit endothelialen Zellen nebst Bemerkungen über die Stellung der Sarkome zu den Carcinomen. Wagn. Arch. der Heilk. 1872. Jahrg. XIII.

Orth, J., Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Bd. I. Berlin 1887.

Perls, M., Beiträge zur Geschwulstlehre. I. Zur Casuistik des Lungencarcinoms. Virch. Arch. 1872. Bd. 56.

Petriaux, B., Réflexions sur quelques cas de tumeurs de la pleure. Thése de Paris. 1893.
Petrone, Lo Sperimentale. Dec. 1892.
Pirkner, F., Beitrag zur Histogenese des primären Endothelkrebses der Pleura. Diss. Greifswald. 1895.
Pitt, Primary cancer of pleura. Transact. of the Path. Soc. of London. 1888. Vol. XXXIX.
Purjesz, S., Zur Differentialdiagnose der Pleuraerkrankungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XXXIII, H. 6. 1883.
Quincke, H., Ueber fetthaltige Transsudate. Hydrops chylosus und Hydrops adiposus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. XVI.
Quincke, H., Ueber die geformten Bestandtheile von Transsudaten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1882. Bd. 30.
Raymond et A. Brodeur, Contribution à l'étude de la carcinose miliaire aigue primitive, généralisée. Arch. gén. de méd. 1882. Vol. II.
Reincke, J., I. Zwei Fälle von Krebsimpfung in Punctionscanälen bei carcinomatöser Peritonitis. Virch. Arch. 1870. Bd. 51.
Rieder, H., Zur Diagnose der „Neubildung" bei klinisch-mikroskopischen Untersuchungen von Transsudaten. Deutsches Arch. f. kl. Med. 1895. Bd. 54.
Riedinger, Verletzungen und chirurgische Krankheiten des Thorax und seines Inhaltes. Theil 4. Tumoren des Thorax. Deutsch. Chirurgie (Billroth u. Lücke). Lief. 42. 1888.
Rokitansky, C., Lehrb. der pathol. Anatomie. Wien 1861. 3. Aufl. Bd. III.
Rossier, G., Contribution à l'étude du cancer primitif diffus de la plèvre. Beitr. z. pathol. Anat. und allg. Pathol. (Ziegler). Bd. XIII, H. 1. 1893.
Rudnew, Ueber das Vorkommen der Trichinen in Russland. Fall von primär., medullärem Zottenkrebs des grossen Netzes. Virch. Arch. 1866. Bd. 35.
Siegel, J., Zur Kenntniss des primären Pflasterepithelkrebses der Lunge. Diss. München 1887.
Siegert, F., Zur Histiog. d. prim. Lungenkrebses. Virch. Arch. 1893. Bd. 134.
Schottelius, M., Ein Fall von primärem Lungenkrebs. Diss. Würzburg 1874.
Schreiber, A., Zwei Fälle von Tumor pleurae mit Durchwucherung d. Intercostalraums und Auftreten der Neubildung unter der Haut als fühlbarer Tumor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 31. 1882.
Schulz, R., Das Endothelcarcinom. Wagn. Arch. der Heilk. 1876. Jahrg. 17.
Schwenninger, Ann. d. städt. allg. Krankenhäuser zu München. 1878. Bd. I.
Sokolow, A. A., Ueber die Entwicklung des Sarkoms in den Muskeln. Virch. Arch. 1873. Bd. 57.
Teixeira de Mattos, J. E., Zur Casuistik des primären Pleuraendothelioms und über die Diagnose des Pleurakrebses. Diss. Freiburg 1894.
Thierfelder, A., Pathologische Histologie der serösen Häute und Gelenke. Atlas der pathologischen Histologie. Lief. 4. Taf. XXII. Leipzig 1875.
Thiersch, C., Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Eine anatomisch-klinische Untersuchung. Leipzig 1865.
Unverricht, Zur Symptomatologie der krebsigen Pleuraergüsse nebst Demonstrationen eines neuen Punctionsapparates. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1881. Nr. 12
Unverricht, Beiträge zur klinischen Geschichte der krebsigen Pleuraergüsse. Zeitschr. f. klin. Med. 1882. Bd. 4.
Vidal (Cancer de la plèvre). Extrait des procèsverbaux des séances de la société anatomique. Bulletins de la société anatomique de Paris. 1852. 27. année. No. 3. Mars.
Volkmann, R., Zur Histiologie des Muskelkrebses. Virch. Arch. 1870. Bd. 50.
Volkmann, R., Ueber endotheliale Geschwülste, zugleich ein Beitrag zu den Speicheldrüsen- und Gaumentumoren. Deutsche Ztschr. f. Chirurgie. 1895. 41. Bd., H. 1—3.
Volkmann, R., Ueber die Bezeichnung „Endotheliom". Dtsch. med. Wchschr. 1896. Nr. 14.
Wagner, E., Das tuberkelähnliche Lymphadenom. (Der cytogene oder reticulirte Tuberkel.) Rechtsseitiges Pleuraexsudat mit eigenthümlichen Veränderungen des Epithels und der Lymphgefässe der Pleura. Wagn. Arch. d. Heilk. 1870. Jahrg. 11.

Wagner, E., Der Endothelkrebs. Uhle und Wagner, Handbuch der allgemein. Pathol. Leipzig 1874. 6. Aufl.
Waldeyer, W., Ueber die Veränderungen der quergestreiften Muskeln bei der Entzündung u. dem Typhusprocess, sowie über die Regeneration derselben nach Substanzverlusten. Virch. Arch. 1865. Bd. 34.
Wechselmann, W., Zur Kenntniss des primären Lungenkrebses. Dissertat. München 1882.
Zenker, F. A., Ueber die Veränderungen der willkürlichen Muskeln im Typhus abdominalis. Leipzig 1864.

Literatur II.

Baumgarten, P., Lehrbuch der pathol. Mykologie. Braunschweig 1890.
Böke, J., Zwei Fälle von Pilzwucherung am Trommelfelle. (Myringomycosis.) Ungar. med.-chirurg. Presse. Ref. in d. Monatsschr. f. Ohrenheilk. Jahrg. III. Nr. 4. Beilage. 1869.
Cartes, W., On the mycetoma or the fungus foot of India. London 1874.
Ceci, A., Mucor micosi in mano affetta da osteochondroma. (Mano di Madura.) Genova 1887.
Fürbringer, P., Beobachtungen über Lungenmykose beim Menschen. Virch. Arch. 1876. Bd. 66. Gairdner. Edinb. monthly Journ. 1853. p. 472. Cit. nach Virchow.
Hückel, A., Zur Kenntniss der Biologie des Mucor corymbifer. Inaug.-Dissert. Beiträge zur pathologischen Anat. und Physiol. (Ziegler und Nauwerck.) H. 1. 1884.
Jakowski, M., Otomycosis mucorinea [Mucor ramosus Lindt]. Gazetta lekarska. 1888. No. 34.
Lichtheim, L., Ueber pathogene Mucorineen und die durch sie erzeugten Mykosen des Kaninchens. 1883. Zeitschrift für klinische Medicin. 1884. Bd. VII.
Paltauf, A., Mycosis mucorina. Ein Beitrag zur Kenntniss der menschlichen Fadenpilzerkrankungen. Virch. Arch. Bd. 102. 1885.
Podack, M., Zur Kenntniss der Aspergillusmykosen im menschlichen Respirationsapparate. Virch. Arch. Bd. 139. 1895.
Kayer, Froriep's N., Notizen. 1842. Nr. 492. Cit. nach Virchow.
Siebenmann, F., Die Fadenpilze in ihren Beziehungen zur Otomycosis. Wiesbaden. 1883.
Siebenmann, F., Neue botanische und klinische Beiträge zur Otomycose. Habilit.-Schr. Zeitschr. f. Ohrenh. 1888. Bd. XIX, H. 1.
Virchow, R., Beiträge z. Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch. Bd. 9. 1856.
Wagenhäuser, Bericht über die in d. Poliklinik f. Ohrenkranke zu Tübingen vom 1. April 1883 bis 1. April 1884 beobachteten Krankheitsfälle. Arch. f. Ohrenh. 1884. Bd. XXI, H. 4.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

1. Schnitt aus dem von Geschwulstmassen durchsetzten Zwerchfelle im Falle I. Man sieht mehrere in querer Richtung getroffene und von Geschwulstzellenmassen ausgefüllte Muskelfasern.

2. Schnitt aus der grössten Impfgeschwulst in der Rückenmuskulatur im Falle I. Man sieht eine in der Längsrichtung getroffene und mit Geschwulstzellenmassen ausgefüllte Muskelfaser.

3. Sporangien des Mucor corymbifer mit noch anliegender Sporangienmembran,

4. mit bereits emporgehobener Sporangienmembran.

5. Columellen des Mucor corymbifer mit den Residuen der bereits abgefallenen Sporangienmembran,

6. ohne diese Residuen.

II.

Die Diazoreactionen des Harns.[1])

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Freiburg i. B.
(Geheimrath Bäumler).

Von

Dr. P. Clemens,
I. Assistenten der med. Klinik und Privatdocenten.

Einleitung.

Bei unseren klinischen Harnreactionen handelt es sich meistens darum, relativ geringe Mengen von Substanzen vermittelst einfacher chemischer Proceduren nachzuweisen. Zu diesem Zwecke eignen sich am besten Farbenreactionen. Solche kommen zu Stande, indem man entweder aus einem ungefärbten Körper einen gefärbten herstellt, z. B. aus indoxylschwefelsaurem Kali Indican oder aus einem weniger gefärbten einen deutlicher und characteristisch gefärbten, so aus dem gelben Bilirubin das Farbenspiel der Gmelinprobe; oder man lässt den Körper auf gefärbte Stoffe einwirken und beobachtet die eintretende Farbenveränderung, so die Umwandlung des blauen Kupferhydroxyds in rothes Kupferoxydul durch die reducirende Wirkung des Traubenzuckers; oder man stellt aus dem Körper durch chemische Bindung an andere Körper einen Farbstoff her.

Es war nicht zu verwundern, dass, nachdem Peter Griess 1860 die Azofarbstoffe entdeckt und dargestellt hatte, der Versuch gemacht wurde, auf diese Bildung von Farben aus zwei aromatischen Molekülen Reactionen zum Nachweis bestimmter Stoffe zu gründen.

Auf Seiten der Chemiker lehrte z. B. Weselsky schon 1875, dass man Phloroglucin nachweisen könne durch Bindung an Nitrodiazobenzol — das Product ist ein rother Azofarbstoff.

Auf Seiten der Medicin war Ehrlich der erste, der eine Diazoverbindung als Reagens anwendete. Er zeigte, dass bei be-

1) Der medicinischen Facultät zu Freiburg i. B. vorgelegt als Habilitationsschrift.

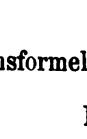
stimmten Krankheiten der Harn mit Diazobenzolsulfosäure eine prächtige Farbenreaction gibt, und wies damit pathologische Stoffwechselproducte nach, über deren Natur wir freilich bis heute im Unklaren sind. An diese Reaction haben sich seither eine Anzahl anderer auf demselben Princip beruhender angeschlossen, theils aus kritischer Nachprüfung derselben hervorgegangen, theils selbständig entwickelt, theils auf der Grundlage exakter chemischer Erkenntniss aufgebaut, theils durch empirisches Tasten des Praktikers gefunden. Diese höchst verschiedenartigen, aber auf analogen chemischen Processen beruhenden Reactionen haben naturgemäss mannigfaltige Beziehungen zu einander, ergänzen sich oft, stören und hindern einander noch öfter, so dass derjenige, der sie nicht alle kennt, oft in nicht geringer Verlegenheit ist über unerwartete Nebenbefunde, scheinbare Ausfälle, Störungen. Es scheint diese Vielseitigkeit der Reaction direct ein Hinderniss geworden zu sein für ihre Verwendung.

Unter diesen Umständen dürfte der Versuch nicht ungerechtfertigt erscheinen, unter Zugrundelegung unseren chemischen Kenntnisse diese Reactionen einer zusammenfassenden Besprechung zu unterziehen, Wesen und Bedeutung einerseits, Grenzen und Fehlerquellen andererseits möglichst genau zu fixiren.

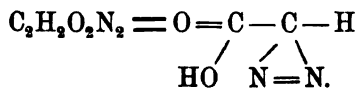
Chemisches.

Das Princip unserer Reactionen ist die Erzeugung eines Farbstoffes durch chemische Bindung einer geeigneten organischen Substanz mit einer Diazoverbindung.

Diazoverbindungen sind organische Körper. Sie enthalten die Gruppe $N=N$, also eine Gruppe von zwei mit einander durch doppelte Bindung verknüpften Stickstoffatomen. Da der Stickstoff dieses Radicals dreiwerthig ist, so besitzt dasselbe zwei freie Valenzen, die entweder durch ein zweiwerthiges, oder durch zwei einwerthige Radicale besetzt werden können. In allen wirklichen Diazoverbindungen steht nun dieses Radical nur mit einem C-Atom in directer Verbindung. Dieses ist der Fall in der einfachsten Diazoverbindung, dem Diazomethan, CH_2N_2, dessen Constitutionsformel



ist und bei der Diazoessigsäure



$C_2H_2O_2N_2$

In diesen Fällen sättigt also das angelagerte C-Atom direct die beiden Werthigkeiten von —N=N—. Kann das betreffende Kohlenstoffatom aber nur mehr einwerthig wirken, wie in dem Radical CO_2H, so muss die zweite Werthigkeit von —N=N— an ein anderes Element als C gebunden sein, falls noch eine echte Diazoverbindung vorliegen soll: eine solche wäre z. B. die hypothetische Verbindung Diazocarbonsäurechlorid $HO_2C—N=N—Cl$.

Das gleiche Radical —N=N— findet sich auch in den Azoverbindungen. Sie unterscheiden sich von den Diazoverbindungen dadurch, dass in ihnen die beiden fraglichen Werthigkeiten mit zwei Kohlenstoffatomen in Verbindung stehen, so ist z. B. die Verbindung $HO_2C—N=N—CO_2H$ als Azodicarbonsäure zu bezeichnen.

Die bisher als Beispiele gewählten Verbindungen, deren organische Radicale sämmtlich der Fettreihe angehören, sind zwar chemisch sehr interessant und mehrfach studirt (Näheres cf. Curtius (19)), für unseren Zweck besitzen sie jedoch keine praktische Bedeutung.

Dagegen sind äusserst wichtig die aromatischen Diazoverbindungen, in denen also ein aromatischer Kern, im einfachsten Falle das Radical C_6H_5 die eine Valenz der N=N Gruppe sättigt. Sie haben mit den Diazoverbindungen der Fettreihe manche Eigenschaft, vor Allem die leichte Zersetzlichkeit, gemein; nur kommt, da ja jedes C-Atom des Benzolkerns nur eine Valenz frei hat und stets die N=N Gruppe direct an diesen Kern gebunden ist, eine Bindung dieser Gruppe an dasselbe Kohlenstoffatom bei ihnen nicht vor.

Sie werden erhalten durch Einwirkung der salpetrigen Säure auf primäre Amine der aromatischen Reihe. Dieses Ueberführen von Amido- in Diazoverbindungen nennt man diazotiren. Die denkbar einfachste Substanz dieser Art ist das in freiem Zustande anscheinend nicht existenzfähige Diazobenzol

$$C_6H_5—N=NOH,$$

das sich z. B. aus Diazobenzolkalium durch Essigsäure als gelbes Oel abgespalten, sofort zersetzt. Dieses wäre hypothetisch zu erhalten durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Anilin nach der Formel:

$$C_6H_5NH_2 + HNO_2 = C_6H_5N=NOH + H_2O.$$

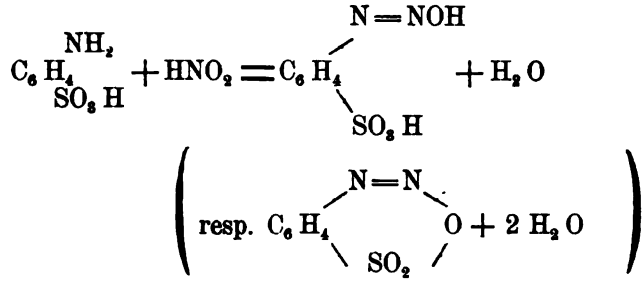
Nach Analogie dieser Formel geht die Bildung von Diazoverbindungen vor sich; so z. B. entsteht aus salpetersaurem Anilin

durch Einwirkung von salpetriger Säure salpetersaures Diazobenzol nach der Formel:

$$C_6H_5NH_2 . NO_3H + HNO_2 = C_6H_5-N=N-NO_3 + 2H_2O.$$

In gleicher Weise erhält man aus den complicirteren aromatischen Monaminen die entsprechenden Diazokörper.

So wandelt man die Paramidobenzolsulfosäure, die gewöhnliche Sulfanilsäure, durch salpetrige Säure in p-Diazobenzolsulfosäure, resp. deren Anhydrid, das allein bekannt ist, um



Die Paradiazobenzolsulfosäure ist als Reagens benutzt in einer ganzen Anzahl von Diazoreactionen, ist jedoch nur theilweise in Substanz verwendet worden. Sie krystallisirt in weissen Nadeln, ist in Wasser sehr schwer löslich und muss, wenn man stärkere Lösungen verwenden will, durch Zusatz von einigen Tropfen Alkali als Salz in Lösung gebracht werden. Das Haupthinderniss ihrer Verwendung ist ihre Zersetzlichkeit durch Licht und Wärme und ihre Gefährlichkeit — sie explodirt in Ruhe bei 100 °, bei Erschütterungen schon viel früher. Jedenfalls muss man sie sorgfältig an kühlem, dunklem Orte unter Chloroform aufbewahren. Aber man kann die Verwendung der reinen krystallisirten Substanz in den meisten Fällen umgehen, man kann sich nach Victor Meyer's (74) Vorgang gelöste Diazokörper im Augenblicke des Gebrauchs leicht herstellen. Entsprechend obigen Formeln entstehen solche, wenn man Lösungen primärer aromatischer Amine mit salpetriger Säure in statu nascendi zusammenbringt. Letztere erzeugt man in geeigneten Quantitäten mit Hülfe von Säuren aus entsprechenden Lösungen salpetrigsaurer Salze, z. B. von Natrium nitrosum. Praktisch löst man meist den Amidokörper in einer Mineralsäure und fügt die wässerige Lösung des Nitrososalzes zu, wodurch sich sofort der entsprechende Diazokörper bildet.

In gleicher Weise wie die genannten und eine Anzahl anderer Amine der Benzolreihe, z. B. die Toluidine, kann man auch analoge Substanzen der Naphthalinreihe mit Hülfe von salpetriger Säure in

Diazoverbindungen verwandeln und so zur Bildung von Azofarbstoffen benutzen. Technisch am meisten in Gebrauch sind die Naphthylamine und -diamine, sowie die Naphthylaminsulfosäuren, speciell die α-Verbindung, die sogenannte Naphthionsäure

$$C_{10}\,H_6\,(NH_2)\,(SO_3H)$$

und die Naphthylamindisulfosäuren.

Alle aromatischen Diazoverbindungen haben mit einander eine ausserordentliche Reactionsfähigkeit gemein, die Eigenschaft, sich mit vielen anderen organischen Verbindungen zu meist gefärbten Azokörpern zu vereinigen. Machen wir uns den Vorgang dieser Reactionen an einigen Beispielen klar, wobei wir am besten die kuppelbaren Körper der aromatischen Reihe entnehmen: wir wählen je einen aus den beiden grossen Gruppen der Amine und der Phenole, die allein in Betracht kommen.

Diazotiren wir Anilin, in irgend einer Mineralsäure, z. B. Salzsäure, gelöst, und kuppeln wir an das entstandene Diazobenzolchlorid wiederum Anilin, so erhalten wir zuerst Diazoamidobenzol:

$$C_6\,H_5\,NH_2 + Na\,NO_2 + 2\,HCl + C_6\,H_5\,NH_2 =$$
$$C_6\,H_5\,N = NCl + C_6\,H_5\,NH_2 + NaCl + H_2O + HCl =$$
$$C_6\,H_5\,N = N - \underline{NHC_6H_5} + 2\,HCl + NaCl + H_2O.$$

Wir sehen, in dieser Diazoamidoverbindung ist die N = N Gruppe zwar einerseits direct, andererseits jedoch nur durch Vermittelung der NH Gruppe mit dem Benzolkern verknüpft. Diese Diazoamidoverbindungen sind aber nur intermediäre Producte, die leicht einer weiteren Umwandlung fähig sind. Bei Gegenwart von weiterem Anilin (es wirkt gewissermaassen fermentartig, eine Spur genügt) setzt sich das Diazoamidobenzol in einen wirklichen Azokörper, das Amidoazobenzol, um nach der Formel:

$$C_6\,H_5 - N = N - \underline{NHC_6\,H_5} + C_6\,H_5\,NH_2 + HCl =$$
$$C_6\,H_5 - N = N - \underline{C_6\,H_4\,NH_2} + C_6\,H_5\,NH_2 + HCl.$$

Dieses Amidoazobenzol ist das Anilingelb des Handels. Sein salzsaures Salz, in Lösung roth, bildet dunkelviolette Nadeln.

In gleicher Weise können wir Sulfanilsäure, die Paramidobenzolsulfosäure, diazotiren und daran Phenol kuppeln: wir erhalten dann beim Alkalisiren, ohne dass ein Zwischenproduct gebildet würde, einen wirklichen Azokörper:

$$C_6\,H_4\begin{cases} N = NCl\ (1) \\ SO_3\,H\ (4) \end{cases} + C_6\,H_5\,(OH) + KOH$$

$$= C_6H_4 \begin{cases} N = N - C_6H_4(OH)\,(1) \\ SO_3H\,(4) \end{cases} + KCl + H_2O.$$

Das Product ist *p*-Oxyazobenzolsulfosäure.

Wir haben folglich zwei grosse Gruppen von Azoverbindungen kennen gelernt, die Amidoazo- und die Oxyazoverbindungen, jene durch Kuppelung von Aminen, diese durch Kuppelung von Phenolen an aromatische Diazoverbindungen entstehend. In allen diesen Azoverbindungen ist, wie schon erwähnt, im Gegensatz zu den Diazoverbindungen, die N = N Gruppe mit zwei organischen Radicalen verknüpft. In den gewählten Beispielen waren beide Radicale aromatischer Natur: diese Azoverbindungen heissen reine Azoverbindungen. Es kann jedoch auch eines der Radicale der Fettreihe angehören, dann haben wir gemischte Azoverbindungen vor uns.

Die Bildung der gemischten Azoverbindungen geht völlig analog der Bildung der reinen Azoverbindungen von Statten. Jedoch bilden nur relativ wenige fette Körper wirkliche Azoverbindungen, andere, von denen man es von vornherein vermuthen sollte, bilden durch Umlagerung verwandte Verbindungen, Hydrazone, endlich bilden die Amine nur Diazoverbindungen. Es wird zweckmässig sein, neben der ersten auch die übrigen Gruppen einer kurzen Besprechung zu unterziehen.

1. Gemischte Azoverbindungen.

a) Reine Kohlenwasserstoffverbindungen.

Azophenylmethyl $C_6H_5N_2CH_3$
Azophenyläthyl $C_6H_5N_2C_2H_5$.

Sie werden nicht in der gewöhnlichen Weise, sondern durch Oxydation von Hydrazinverbindungen erhalten.

b) Nitroverbindungen.

Azonitroäthylphenyl $C_6H_5N_2CH(NO_2)CH_3$ entsteht durch Einwirkung von Diazobenzolnitrat auf Natriumnitroäthan. In gleicher Weise sind erhalten:

Azonitromethylphenyl
Azonitropropylphenyl
Azonitroisopropylphenyl.

Sie sind alle in starken mineralischen Alkalien mit intensiv rother Farbe löslich und werden aus dieser Lösung durch verdünnte Schwefelsäure gefällt. Nur die Verbindung des Isopropyls als eines Stoffes von nicht sauren Eigenschaften löst sich nicht in Alkalien.

Die reinen Körper schmelzen bei 98—168°, zersetzen sich erst bei höherer Temperatur unter Gasentwicklung und lösen sich, in concentrirte

Schwefelsäure zerstreut, mit rother bis violetter Farbe, die aber sehr rasch schmutzig abblasst. Meist sind die Substanzen nicht sehr beständig, verändern sich auch, rein und kühl gehalten, ohne nachweisbare Veranlassung zu krystallinischen oder harzigen Körpern. Da ihre Natriumverbindungen in Wasser schwer löslich sind, so werden diese durch Fällen mit Natronlauge aus der rothen Kalilösung erhalten.

Die Lösungen der Salze geben meist mit Metallsalzen schön gefärbte Niederschläge (Silbersalpeter, Bleiessig, Kupfersulfat).

Auch Sulfosäuren dieser Azoverbindungen sind durch Benutzung von Diazobenzolsulfosäure an Stelle des Diazobenzolnitrats hergestellt worden.

c) Acetylaceton und Acetylaldehyd bilden gemischte, in Alkalien unverändert lösliche Azokörper.

Benzolazoacetylaldehyd: $C_6H_5-N=N-C(COCH_3)(COH)-H$

Die Fähigkeit, sich mit Diazobenzolsalzen zu Farbstoffen zu verknüpfen, scheint allen Aldehyden bis zu den complicirteren Zuckerarten eigen, so dass sich daraus eine allgemeine Aldehydreaction ergiebt (cf. 92). Das Genauere des chemischen Vorgangs, die Constitution der resultirenden Azokörper, die wesentliche Unterschiede von den sonst bekannten darzubieten scheinen, ist in vielen Fällen noch nicht bekannt.

d) Von den weiteren, meist nur auf complicirterem Wege gewonnenen, als gemischte Azoverbindungen aufgefassten Substanzen, den Benzoldiazocarbonsäuren und ihren Abkömmlingen etc. interessiren uns nur die aus heterocyclischen Verbindungen wie Pyrrol, Pyrazol und anderen durch einfache Verkuppelung mit Diazobenzolsalzen in der Kälte entstehenden Azokörper. So entsteht aus Pyrrol (24) $C_4H_4(NH)$ Pyrrolazobenzol $C_6H_5-N=N-C_4H_3(NH)$ und — bei Gegenwart von kohlensauren oder ätzenden Alkalien

Pyrrolbisazobenzol $\begin{matrix} C_6H_5-N=N \\ C_6H_5-N=N \end{matrix}\!>C_4H_3(NH)$,

von denen das erste in concentrirter Schwefelsäure gelb, das zweite blau löslich ist. Letzteres ist die erste Bisazoverbindung, die wir kennen lernen. Die Constitution dieser Verbindungen erhellt wohl aus der angeführten Formel zur Genüge.

Aethylpyrrol und Phenylpyrrol, die weiteren Derivate des Pyrrols und Pyrazols, wie Antipyrin z. B., gehen in gleicher Weise

solche, übrigens in Lösung nicht sehr intensiv gefärbte Verbindungen ein. Es sind dies Alles wirkliche Azokörper, Diazoamidoverbindungen bilden sich in dieser Gruppe nicht.

2. Umlagerung in Hydrazone erleiden bei Kuppelung an Diazobenzolsalze:

a) Die Ketone mit Ausnahme des Acetylaceton (cf. oben 1. c).

So existirt ein Benzolazoaceton, das v. Richter (67) dargestellt zu haben glaubte, nicht. Das betreffende Product stellt Brenztraubenaldehydhydrazon dar.

b) Säuren.

Aus Propionsäure entsteht Hydrazonbrenztraubensäure.

Aus den freien Alkylacetessigsäuren entstehen durch Abspaltung von Carboxyl Hydrazone von *o*-Diketonen, z. B. entsteht aus Methylacetessigsäure Hydrazondiacetyl.

$$C_6H_5N_2Cl + CH(CH_3)\begin{matrix}COCH_3\\CO_2H\end{matrix} =$$

$$C_6H_5NHNC\begin{matrix}CH_3\\COCH_3\end{matrix} + HCl + CO_2.$$

c) Ester.

Aus Monalkylacetessigestern werden bei Kuppelung an Diazosalze Hydrazone von α-Ketonsäuren.

Aus Malonsäureester wird Phenylhydrazonmesoxalsäure.

Aus Acetessigester wird nicht, wie man früher annahm, ein Benzolazoacetessigsäureester, sondern das Hydrazon des Acetylglyoxylsäureesters (cf. 75 und 76).

Diese Hydrazone sind theils farblose, theils hellgelb bis roth gefärbte Verbindungen, deren Farbenintensität meist ziemlich gering ist, offenbar sehr wechselt. Sie sind keine Farbstoffe im technischen Sinne, wir finden über Intensität, Haltbarkeit etc. der Farben in der chemischen Literatur leider keine genaueren Angaben.

3. Diazoamidoverbindungen.

a) Primäre Amine der Fettreihe bilden keine Azoverbindungen, sondern Diazoamido- und Bisdiazoamidoverbindungen z. B.:

Diazobenzoläthylamin $C_6H_5N=N-NHC_2H_5$, und Bisdiazomethylamin $C_6H_5N_2\diagdown\diagup NCH_3$, $C_6H_5N_2\diagup$

b) Secundäre Amine bilden ebenfalls Diazoamidoverbindungen.

Diazobenzoldimethylamin

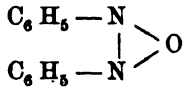
$$C_6H_5N=N-N(CH_3)_2.$$

Alle diese Substanzen sind als Diazoverbindungen ohne ausgesprochenen Farbstoffcharacter, meist sind es gelbe Oele.

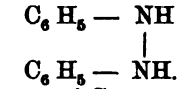
Die kurzen Angaben, welche früher (p. 77 ff.) über die rein aromatischen Azoverbindungen gemacht wurden, sind nun noch nach einigen Richtungen zu ergänzen.

Lediglich der Vollständigkeit wegen sei angeführt, dass die Chemiker an besonderen Gruppen neben den Azoverbindungen sensu strictiori noch Azoxy- und Hydrazoverbindungen unterscheiden:

z. B. Azoxybenzol [1])



und Hydrazobenzol



Da die Substanzen dieser zwei Gruppen nicht durch einfache Kuppelung an Diazokörper erhältlich sind, so übergehen wir sie.

Für uns sind allein von Interesse die beiden grossen Gruppen der Amidoazoverbindungen und der Oxyazoverbindungen.

1. Amidoazoverbindungen.

Sie sind, wie wir sahen, dadurch ausgezeichnet, dass das eine aromatische Radical eine Amidogruppe besitzt.

Beispiel: Amidoazobenzol

$$C_6H_5 - N = N - C_6H_4(NH_2).$$

Sie entstehen — ich übergehe jetzt stets die complicirteren Entstehungsarten und berücksichtige nur die durch Verbindung mit Diazokörpern in der Kälte —

a) aus primären und secundären Aminen auf dem Wege der Umlagerung der primär entstehenden Diazoamidoverbindungen. Unser oben durchgeführtes Beispiel (p. 78) wird zur Illustrirung genügen,

b) direct durch Einwirkung der Diazoverbindungen auf die tertiären Amine.

Beispiel: Dimethylanilin

$$C_6H_5N(CH_3)_2 + C_6H_5N = NCl =$$
$$C_6H_5N = N - C_6H_4N(CH_3)_2 + HCl.$$

Dimethylamidoazobenzol.

c) Durch Einwirkung der Diazokörper auf die Diamine der Metareihe entstehen Diamidoazobenzole.

---

1) Dies ist wohl zu unterscheiden von dem Oxyazobenzol, einer Oxyazoverbindung von der Formel $C_6H_5 - N = N - C_6H_4OH$.

Beispiel: Metaphenylendiamin

$$C^6H_4\begin{matrix}NH_2(1)\\NH_2(3)\end{matrix} + C_6H_5N=NCl =$$

$$C_6H_5N=N-C_6H_3(NH_2)_2 + HCl.$$

Diamidoazobenzol. Das hier gebildete salzsaure Salz ist das bekannte „Chrysoidin". — Die Ortho- und Paradiamine reagiren nicht in dieser Weise.

2. Oxyazoverbindungen. Sie sind durch die (OH) Gruppe am zweiten Benzolkern characterisirt. Sie entstehen

a) durch Einwirkung der Diazokörper auf die einwerthigen Phenole — meist am besten in alkalischer Lösung.

$$C_6H_5N=NCl + C_6H_5OK + KOH =$$

$$C_6H_5N=N-C_6H_4OH + KCl + KOH.$$

Oxyazobenzol.

b) Durch Einwirkung der Diazokörper auf die zweiwerthigen Phenole der Metareihe, z. B. Resorcin

$$C_6H_5N=NCl + C_6H_4\begin{matrix}(OH)(1)\\(OH)(2)\end{matrix} =$$

$$C_6H_5N=N-C_6H_3\begin{matrix}OH(1)\\OH(3)\end{matrix} + HCl.$$

Dioxyazobenzol.

Verwendet man statt Diazobenzolchlorid Diazobenzolsulfosäure, so erhält man Dioxyazobenzolsulfosäure, deren Natriumsalz, Tropäolin O genannt, als Farbstoff Verwendung findet.[1])

c) Dass auch dreiwerthige Phenole (Phloroglucin) analoge Verbindungen eingehen, wurde bereits in der Einleitung (p. 74) erwähnt.

d) Durch Einwirkung der Diazokörper auf die Phenolsulfosäuren und die Amidophenole der Metareihe:

Metaphenolschwefelsäure:

$$C_6H_4\begin{matrix}OH\\SO_3H\end{matrix} + C_6H_5N=NCl =$$

$$C_6H_5N=N-C_6H_3\begin{matrix}OH\\SO_3H\end{matrix} + HCl.$$

1) Bekanntlich wird Tropäolin als Reagens auf Salzsäure verwendet. Es hat eine ganze Anzahl Azofarbstoffe die Eigenschaft, unter Einwirkung von Säuren oder Alkalien in andere Farben umzuschlagen. So wird das Congoroth durch Salzsäure oder Milchsäure blau, Benzopurpurin durch Salzsäure und eine Anzahl organischer Säuren violett bis braunviolett. — Vgl. dazu auch Riegler:

Oxyazobenzolsulfosäure.

Ein isomeres Product erhält man durch Paarung von Diazobenzolsulfosäure mit Phenol.

$$C_6H_4 - N = N - C_6H_4OH$$
$$\diagdown$$
$$SO_3H.$$

Ich will gleich bemerken, dass Phenylschwefelsäure $C_6H_5O(SO_3H)$, deren Salze bekanntlich im Harn vorkommen, die Bindung nicht eingeht, da dieselbe nur bei Vorhandensein einer direct an den Benzolkern geknüpften freien OH-Gruppe zu Stande kommt.

e) Durch Einwirkung auf die Oxycarbonsäuren der aromatischen Reihe entstehen die Azosäuren, die auch zu den Oxyazokörpern gerechnet werden müssen.

Beispiel: Benzolazosalicylsäure.

$$C_6H_5N{=}NCl + C_6H_4\begin{matrix}OH\\CO_2H\end{matrix} = C_6H_5N{=}N - C_6H_3\begin{matrix}OH\\CO_2H\end{matrix} + HCl.$$

Diese Verbindungen haben eine den Azokörpern der Phenole und Phenolsulfosäuren vollkommen analoge Constitution, ihr Zustandekommen hat ebenso das Vorhandensein einer freien OH-Gruppe am Benzolkern zur Voraussetzung. Es erhellt daraus, dass die aromatischen Carbonsäuren, die keine derartige OH-Gruppe enthalten, auch nicht auf diesem Wege Azoverbindungen bilden und in der That werden die Azobenzoesäure, die Azokuminsäure, die Azotoluylsäure von den Chemikern auf ganz andere Weise hergestellt.

Wir sind am Ende unserer kurzen Uebersicht. Dass sich die Verbindungen der Naphthalinreihe denen der Benzolreihe ganz gleichartig verhalten, wurde schon oben erwähnt. Die einzigen Azoverbindungen, die für uns in Betracht kommen, sind die Amidoazokörper, resultirend aus der Kuppelung von Amidobenzolen, und die Oxyazoverbindungen, resultirend aus der Kuppelung von Phenolen (im weitesten Sinne) mit aromatischen Diazokörpern.

Alle diese Körper sind krystallinische, in Alkohol meist leicht lösliche Verbindungen. Die Amidoazoverbindungen haben basischen Character und bilden mit Säuren, die Oxyazoverbindungen haben, als Phenole, schwachsauren Charakter und bilden mit Alkalien Salze. Sie alle besitzen ausgeprägten Farbstoffcharacter, d. h. die Fähigkeit, Stoffe zu färben, die Farben wechseln von gelb bis roth bis rothviolett bis braun und blau. Der Farbstoffcharacter und die Farbenintensität ist meist in den salzartigen Verbindungen am aus-

Ein neues Verfahren, um frei Säuren und saure Salze nachzuweisen. Wiener med. Blätter 1899. Nr. 15. (Anm. bei der Correctur.)

geprägtesten. Einige wenige der sehr zahlreichen bekannten und technisch verwendeten Farben dieser Gruppen sind oben beiläufig angeführt. Die SO_3H-Gruppe verändert den Farbstoffcharacter einer Verbindung meist nicht wesentlich, wohl aber macht sie dieselbe haltbarer, löslicher und damit handlicher; aus diesem Grunde sulfurirt der Techniker die Azokörper.

Die Azokörper, die Naphtholgruppen enthalten, sind im Allgemeinen von dunklerer gesättigterer Farbe als die mit Benzolkernen allein. Ueberhaupt scheint im Ganzen (Nietzki 82) die Haltbarkeit und Tiefe der Farben mit der Anzahl der eingetretenen Atome oder Hydroxyle zu steigen.

Klinische Diazoreactionen.

Wir haben gesehen, dass zur Herstellung eines Azofarbstoffes ausser Säuren und Alkalien drei Factoren gehören:

1. ein primäres Amin der aromatischen Reihe;
2. salpetrige Säure, eventuell in statu nascendi, aus Natrium- oder Kaliumnitrit durch eine Mineralsäure entwickelt.
3. einen der im vorigen Abschnitt aufgezählten Kuppelungskörper der Fett- oder aromatischen Reihe.

Zum Nachweis jeder dieser Componenten kann die Combination der zwei anderen dienen — das Resultat wird bei positivem Ausfall der Probe stets augenfällig genug, wird stets ein Farbstoff sein. Und in der That hat jede dieser drei Diazoreactionen praktische Verwendung gefunden.

A.

Zum Nachweis von salpetriger Säure und ihren Salzen hatte schon Peter Griess Sulfanilsäure und Naphthylaminsalze benutzt. Andere Combinationen sind in ziemlicher Anzahl für den gleichen Zweck empfohlen worden (cf. 44—46, 52, 70, 72). Heute wird meist Metadiamidobenzol angewendet, das mit Nitriten Braunfärbung (Bismarckbraun) gibt. Neuerdings ist von Riegler für den gleichen Zweck als noch schärferes Reagens Natriumnaphthionat (= naphthylaminsulfosaures Natrium) und β-Naphthol (101) angegeben worden. Die Zusammensetzung dieses Riegler'schen Reagens ist folgende:

Natriumnaphthionati puriss.	2,0
β-Naphtholi puriss. . . .	1,0
Aqua destillata	200,0.

Diese Mischung wird filtrirt und hält sich so im Dunkeln lange Zeit. Von dieser Lösung bringt man 10 Tropfen zu 5—6 ccm Harn, schüttelt, fügt dann 3—4 Tropfen concentrirte Salzsäure hinzu, schüttelt wieder und lässt 20—30 Tropfen Ammoniak in das schief

gehaltene Reagensglas zufliessen. Bei Anwesenheit von HNO_2 tritt an der Berührungsstelle ein rosa gefärbter Ring auf, beim Schütteln wird die Flüssigkeit rosa bis dunkelroth.

Von vornherein ist wohl vorauszusetzen, dass eine Reaction, die mit zwei Naphtholderivaten arbeitet, einen intensiveren Farbstoff liefert, also schärfer ist, als eine, die ein oder zwei Benzolderivate benutzt. Eine Anzahl vergleichender Versuche, die ich anstellte, zeigen mir, dass die Reaction sehr schön, sehr scharf, zweifellos schärfer als die anderen oben angeführten Reactionen ist. Ich zweifle nicht, dass sie für Untersuchung frischer (cf. 100) oder älterer Harne auf salpetrige Säure sich brauchbar erweisen wird.

B. Nachweis von primären aromatischen Aminen durch Ueberführung in Diazoverbindungen.

Versetzen wir eine dünne wässrige Lösung von Anilin z. B. von 1:1000 im Reagensglas mit 2 Tropfen Salzsäure, dann mit einigen Tropfen $^1/_2$—1 %iger Natriumnitritlösung und einigen Tropfen wässriger Phenollösung, darauf mit Alkali (unter Schütteln nach jedem Zusatz!), so färbt sich die ganze Flüssigkeit intensiv citronengelb. Setzt man nun Salzsäure hinzu, so verwandelt sich die Farbe in ein etwas dunkleres röthliches Gelb. Beide Farbstoffe sind ziemlich intensiv, doch ist der alkalische von dem bei Abwesenheit von Anilin entstehenden gelbgrünlichen Chinonoximsalz nicht sehr deutlich unterschieden und beide scheinen mir der Eigenfarbe des Harns zu nahe zu stehen, um für die Erkennung von Substanzen im Harn brauchbar zu sein. Nehmen wir statt des Phenols eine wässrige alkalische oder eine alkoholische Lösung von α-Naphthol (in einfachem kaltem Wasser löst es sich nur spurweise), so erhalten wir durch Zusatz eines Alkalis einen gelben bis tief gelbrothen Farbstoff. (Bei Benutzung der alkalischen Lösung tritt schon bei deren Zusatz eine geringe Rothfärbung auf, die die Klarheit und Glattheit der Reaction doch ein wenig beeinträchtigt.) Säuern wir unsere alkalische Lösung mit Essigsäure an, so wird der Farbstoff gelb ohne auszufallen. Bei Ansäuern mit Salzsäure fällt ein gelbrother Farbstoff in Flocken aus, die sich bald an der oberen Grenze der Flüssigkeit sammeln. Bei Zufügen von viel Salzsäure löst sich der Farbstoff wieder mit mattvioletter Farbe in reichlicher concentrirter H_2SO_4 tief roth. Aus alkalischen Lösungen gehen die Farbstoffe grösstentheils in Lösungsmittel über und zwar aus ammoniakalischer Lösung mit röthlichgelben, aus Lösungen der fixen Alkalien mit intensiv rother Farbe; aus essigsaurer oder salzsaurer Lösung gehen sie in

die gleichen Lösungsmittel (Aether, Aether aceticus, Chloroform) vollständig über und zwar sowohl aus den gelbrothen Lösungen resp. Ausfällungen wie auch aus der violetten Lösung mit gelbrother bis rother Farbe.

In gleicher Weise diazotirt und an α-Naphthol gekuppelt geben natürlich alle oben in der Uebersicht characterisirten Körper, geben alle primären Amine der aromatischen Reihe Azokörper. Wir vermögen also mit unserer Reaction nur Glieder einer ganz bestimmten Gruppe von chemischen Verbindungen zu erkennen und so erscheint sie für praktische Verwendung ausserordentlich geeignet.

Bei der Anwendung der Reaction zum Nachweis von Substanzen im Harn erhebt sich die Vorfrage: enthält der normale Harn diazotirbare Substanzen? Ich muss nach gründlicher Prüfung diese Frage mit Nein beantworten. Wir überzeugen uns leicht durch eigene Prüfung und aus der Literatur, dass die durch Kuppelung an α-Naphthol entstehenden Azokörper alle intensiv gelb bis roth gefärbt sind, die Farben variiren von Okergelb bis zu einem intensiven Bläulichroth und Violett. Die Farben sind von einer Intensität, die noch sehr erhebliche Verdünnungen deutlich zu erkennen gestattet.

Ich habe nun im Einzelnen die stickstoffhaltigen Substanzen des normalen Harns auf ihre Diazotirbarkeit geprüft und mich überzeugt, dass Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Xanthin, Sarcin, Oxalursäure, Hippursäure, Allantoin nicht diazotirbar sind, habe mit gleich negativem Ergebniss an Urobilin und Indican reiche Harne untersucht und mich auch überzeugt, dass eine Behandlung des Harns mit Säuren oder Laugen in der Kälte oder in der Hitze weder im normalen Harn diazotirbare Substanzen schafft, noch im Harn, der solche enthält, sie vermehrt. Sodann habe ich weit über hundert Harne von Gesunden und Kranken ohne Stoffwechselalterationen untersucht und nie eine deutlich gelbrothe oder gar rothe Verfärbung des Urins gefunden.[1]) Zwar tritt bei Anstellen der Reaction im Moment des Alkalizusatzes stets eine etwas intensivere gelbe Verfärbung auf, aber diese tritt auch auf, wenn wir allein Salzsäure, Natriumnitrit und α-Naphthol mischen und alkalisiren; die Erscheinung ist also sicher nicht durch einen Diazotirungsprocess, sondern durch Einwirkung der salpetrigen Säure auf α-Naphthol bedingt, es bildet sich dadurch β-Nitroso-α-Naphthol, das gelb gefärbt ist.

Fügt man aber zu einem normalen Harne auch nur eine Spur

1) Auch Thierharne (Rind, Schwein, Hund, Schaf, Kaninchen) geben die Reaction nicht.

eines solchen diazotirbaren Körpers, z. B. Anilin 1 : 10000, so erhält man bei Gebrauch von Naphthol als Kuppelungskörper eine deutliche Verfärbung in das characteristische Gelbroth. Ich gebe zu, die Reaction ist wenigstens in der Intensität, wie wir sie meist finden werden, nicht ganz so schön wie die Ehrlich'sche Diazoreaction oder eine starke Indophenolprobe. Gelegentlich wird man zweckmässig den Harn durch Filtriren durch Thierkohle oder Bleizuckerbehandlung farbloser machen oder ihn erst verdichten und dann noch entfärben. Vielleicht kann auch die Reaction noch durch Wahl eines passenderen Kuppelungskörpers erheblich verfeinert werden. Aber auch so scheint sie mir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle characteristisch genug, um den Versuch zu gestatten, mit ihrer Hülfe Substanzen im Harn nachzuweisen.

Die Probe ist zum ersten Male von Müller (79) zum Nachweis von Phenacetin resp. Phenetidin angegeben worden. Ich mache sie — fast genau so wie Müller — jetzt stets folgendermaassen: Man setze 3 Tropfen Salzsäure, 2 Tropfen einer 1 %igen Natriumnitritlösung, 3 Tropfen einer ca. 5 %igen alkoholischen α-Naphtholllösung zum Harn und alkalisire mit Ammoniak, es tritt dann eine mehr oder minder intensive Rothfärbung ein. — Hier und da muss man etwas mehr Salzsäure zusetzen, jedenfalls muss freie Salzsäure vorhanden sein, wenn die Reaction gelingen soll, eventuell controlire man mit Congopapier. Von der meist in den Laboratorien vorhandenen $^1/_2$ %igen Natriumnitritlösung (dem Ehrlich'schen Diazoreagens II) genügen meist 2 Tropfen, jedenfalls 4, ein Ueberschuss macht die Reaction durch Bildung von freier salpetriger Säure unmöglich. Als α-Naphthollösung ziehe ich aus oben angeführtem Grunde eine alkoholische vor, sie ist auch haltbarer als die alkalische, wird aber trotzdem am besten stets im Momente des Gebrauches frisch bereitet. Ob man als Alkali Ammoniak oder ein fixes Alkali wählt, ist bei den meisten Stoffen ziemlich gleichgültig — ersteres liefert häufig ein etwas schöneres Roth und beim Orthoform direct eine andere, dunklere Farbe, scheint mir daher im Allgemeinen vorzuziehen. Ein anderer Unterschied ist, dass der Azokörper aus ammoniakalischer Lösung rascher und leichter mit den Phosphaten ausfällt als aus Natronlauge. Recht wichtig ist, dass man nach jedem Zufügen einer Substanz umschüttelt. Natürlich verwendet man möglichst frischen Harn, sonst stört sehr das Vorhandensein von Nitriten und macht eventuell die Reaction unmöglich. — Von den sehr seltenen Fällen, in denen Nitrite im frischen Harn vorhanden sind (100), können wir hier wohl absehen.

Uebrigens kann man sich durch allmähliges Steigern des Zusatzes von Natriumnitrit (bei Gebrauch von noch dünneren Lösungen, etwa $^1/_{10}$%) leicht von dem Momente der grössten Farbenintensität überzeugen und so durch eine einfache Berechnung sich eine annähernde Vorstellung von der Menge diazotirbarer Substanz bilden, vorausgesetzt natürlich, dass deren Molecularformel bekannt ist und sich keine Nitrite im Harn befinden. Haben wir z. B. nach Eingabe von Phenacetin in 10 ccm Harn mit 13 Tropfen[1]) einer $^1/_{10}$%igen Natriumnitritlösung die grösste Farbenintensität erzielt, so haben wir 0,00065 Natriumnitrit (Moleculargewicht 69) verbraucht und damit fast genau das doppelte Gewicht an Phenetidin (Moleculargewicht 137) diazotirt, demnach 0,0013 = 1,3 mgr Phenetidin in den 10 ccm Harn nachgewiesen. Ich habe mit Zufügung bestimmter Mengen Anilin zum Harn mehrfach solche Bestimmungen gemacht — der durchschnittliche Fehler war 0,0001. Ich glaube, dass diese Methode bei einiger Uebung und exaktem Arbeiten mit stets gleichen Mengen Salzsäure, α-Naphthol und Ammoniak zum Verfolgen der Ausscheidung von Arzneikörpern der Anilinreihe recht brauchbar ist. Dass alle Mängel, die einer colorimetrischen Methode ohne fixes Vergleichsobjekt nun einmal anhaften, auch ihr eigen sind, ist klar. Doch gab die Methode erfreulich genaue Resultate und so dürfte sie immerhin eine Nachprüfung verdienen.

Ehe wir den Nachweis einzelner Stoffe im Harn mit Hülfe der Reaction besprechen, noch kurz eine Bemerkung: Wohl sahen wir, dass der normale Urin beziehungsweise seine einzelnen Bestandtheile nicht diazotirbar sind, aber ich gedenke im folgenden Kapitel den Nachweis zu liefern, dass pathologische Urine, wenn auch in recht seltenen Fällen, diazotirbare Stoffe enthalten. Es schränkt das die Verwendbarkeit der Reaction, da man doch hauptsächlich bei Kranken Arzneimittel anwendet und nachweist, immerhin ein und es scheint mir ein unbedingtes Erforderniss, wenn überhaupt eine den Stoffwechsel wesentlich alterirende Affection vorliegt, erst zu prüfen, ob der betreffende Harn auch sonst schon diese Reaction gibt, ehe man mit ihrer Hülfe Abbauproducte der Arzneimittel nachweist. Dies ist ein Nachtheil gegenüber der einzigen concurrirenden Probe, der Indophenolprobe, die, soviel ich sehe, auch am pathologischen Harne nie positiv ausfällt. Ein Vortheil ihr gegenüber ist, dass die Probe rascher zu machen ist, was für die klinische Brauchbarkeit sehr ins Gewicht fällt. Man darf daher

1) 20 Tropfen sind gleich einem Gramm gerechnet.

auf Grund obigen Einwandes die Reaction nicht ganz verwerfen. Wir weisen ja doch auch unbedenklich durch die Eisenchloridprobe Arzneimittel nach, trotzdem wir wissen, dass es pathologische Harne gibt, die gleiche oder ähnliche Reaction geben. Auch scheint mir die Indophenolprobe, wenigstens wenn man nur den deutlichen Umschlag der Farbe des Schüttelschaumes von einem ausgeprägten Roth in ein deutliches Blaugrün als characteristisch ansieht (und an dem nach Kochen mit Salzsäure ja stets recht dunklen Harn selbst ist der Farbenumschlag ja meist nicht deutlich zu sehen) etwas weniger empfindlich. Jedenfalls ist die Beurtheilung des Ausfalls hier viel leichter, die Reaction viel demonstrabler als jene. Ausserdem scheinen gewisse Verschiedenheiten der Reactionen eine Characterisirung einzelner Gruppen von Substanzen zu ermöglichen. Man wird sie also mit obigem Vorbehalt neben der Indophenolprobe wohl gelten lassen können.

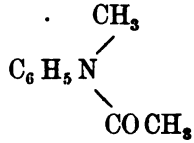
Nachweis von Arzneimitteln, Giften etc.

Anilin scheint bei den nicht seltenen gewerblichen Vergiftungen theilweise unverändert, theils als Paramidophenolschwefelsäure abgeschieden zu werden. Dass von ersterem noch Milligramme im Harn deutlich nachweisbar sind, davon können wir uns leicht überzeugen. Gleichzeitige Anwesenheit von Paramidophenolschwefelsäure wird natürlich die Reaction nur verstärken. Die Umwandlung des rothen Farbstoffs in den violetten durch Salzsäurezusatz gelingt erst bei grossen Mengen Salzsäure und ist daher bei geringen Mengen des Amidokörpers nicht sehr deutlich. Sehr schön ist die dunkelrothviolette Verfärbung durch reichlichen Zusatz concentrirter Schwefelsäure. Wenn wirklich Nitrobenzol im Körper zu Anilin reducirt wird (cf. 65), so ist dieses natürlich in gleicher Weise nachweisbar.

Acetanilid (Antifebrin) gibt selbst keine Reaction, da es keine freie NH_2 Gruppe hat. Spaltet man die Acetylgruppe durch Kochen mit Salzsäure ab, so gibt es unsere Reaction sehr deutlich. Die gleiche Abspaltung findet grossentheils im Körper statt. Die nachherige Verkuppelung mit Schwefelsäure oder Glycuronsäure hindert unsere Reaction nicht. In der That finden wir einige Zeit nach Eingabe von mässigen Dosen unsere Reaction im Urin recht deutlich. Der Umschlag ins Violette ist ebenso undeutlich und nur durch einen grossen Ueberschuss von Salzsäure zu erhalten, wie beim Anilin. Auch hier scheint mir die tief blaurothe Verfärbung

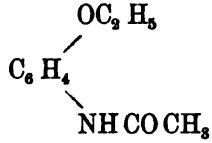
bei Zusatz von concentrirter Schwefelsäure ein besseres Hülfsmittel zur Verificirung der Reaction.

Exalgin ist Methylacetanilid.



Hier kann man durch Kochen mit Salzsäure wohl die Acetylgruppe, nicht aber die Methylgruppe abspalten. Es entsteht also nur ein secundäres Amin, das nicht diazotirbar ist. Auch im Blute, in dem ja gelegentlich Substanzen methylirt werden, findet keine Abspaltung der Methylgruppe statt und der Harn zeigt nach Eingabe von Methylacetanilid keine Diazotirungsreaction.

Phenacetin. Das Acetphenetidin



gibt selbst keine Reaction, nach Kochen mit Salzsäure eine sehr deutliche. Ebenso die im Harn auftretenden Spaltungsproducte, wie zuerst Müller (79) zeigte. Das Röth der alkalischen Lösung geht schon beim Zusatz von wenig Salzsäure in ein sehr intensives Violett über. Dieser Umschlag bei geringer Ansäuerung und die grössere Lebhaftigkeit des Violett scheint allen Stoffen der Phenetidingruppe eigenthümlich und eine relative Abgrenzung gegen Anilin und seine directen Derivate zu ermöglichen. Im Harn zeigt sich die Reaction 2—6 Stunden nach der Eingabe recht deutlich. Der Umschlag in Violett zeigt sich am Harne nicht so schön, wie an der reinen mit Salzsäure gekochten Lösung, doch ist die dunkle etwas schmutzig blauviolette Verfärbung immer noch recht unterschieden von der undeutlich hellvioletten der Anilinderivate.

Lactophenin verhält sich genau so wie Phenacetin.

Orthoform (p-Amido-m-Oxybenzoesäuremethylester) lässt sich im Harne sehr schön durch die Reaction nachweisen. Ich finde sie meist auch am unverdichteten Harn (z. B. von einem mit Orthoformsalbe verbundenen Verbrannten), sehr schön am verdichteten und finde die Probe viel empfindlicher als die Chromsäureprobe, der andere (Mosse 78) den Vorzug geben. Die Violettfärbung bei HCl-zusatz ist dieselbe wie bei den Phenetidinabkömmlingen.

Ich zweifle nicht, dass die Endproducte aller Mitglieder dieser

Gruppe, und es ist deren ja noch eine ganze Anzahl bekannt (cf. Hinsberg und Treupel 51), sich gleichartig verhalten und dass gerade für pharmacologische Studien, wie die eben erwähnte, die Reaction ein sehr brauchbares und bequemes Hülfsmittel abgeben kann.

Ich betone zum Schluss, dass die oben bezeichneten Gruppen der Anilin- und Phenetidinderivate die einzigen sind, deren Abbauproducte diazotirbar sind, dass also von stickstoffhaltigen Stoffen, wie ich mich genau überzeugt, weder die Pyrazolderivate (Antipyrin etc.) noch die Harnsäurederivate (Coffein, Theobromin) noch die eigentlichen Alkaloide diese Reaction geben.

Nachweis von primären aromatischen Aminen in pathologischen Harnen.

Wir sahen oben, dass der normale menschliche Harn weder an sich noch einer seiner Bestandtheile, weder verdichtet noch unter dem Einfluss irgend welcher alterirenden chemischen Agentien eine Diazoreaction dieser Art gibt. Untersucht man viele pathologische Urine daraufhin, so macht man bald die Beobachtung, dass eine ganze Anzahl derselben einen mehr oder minder positiven Ausfall der Probe zeigen. Es sind alle Grade der Verfärbung vorhanden vom angedeuteten bis ausgesprochenen Gelbroth bis zum reinen Roth und weiter bis zu einem tiefen Blauroth, viel schöner und tiefer, als es die ausgesprochenste Ehrlich'sche Diazoreaction bietet. Natürlich überzeugte ich mich stets, dass die Patienten keine der eben besprochenen Substanzen als Arzneimittel erhalten hatten. Auch wurden nur die mindestens ausgesprochen gelben Verfärbungen als positiv gezählt. Ich bemerke noch, dass auch diese Azofarben — völlig analog den im vorigen Kapitel besprochenen, bei Zusatz von reichlicher concentrirter Salzsäure sich in ein helleres Gelbroth, bei Zusatz von concentrirter Schwefelsäure sich in ein dunkleres Roth bis Blauroth verwandeln. Das bisher gesammelte Material ist, da die Reaction mir erst in letzter Zeit bei Gelegenheit der pharmacologischen Diazoreaction auffiel, und überhaupt nicht gerade häufig ist oder constant bei gewissen Krankheiten vorkommt, recht gering.

Ich fand sie bei Tuberculosis pulmonum in 8 Fällen, während sie bei 20 anderen stets vermisst wurde. Die Fälle mit positivem Ausfall waren durchgehends die schwereren, meist fieberhaften. Bei einigen Patienten wurde sie sehr häufig gemacht und, wenn auch verschieden intensiv, so doch stets gefunden.

In einem Falle von Tuberculosis peritonei war sie ebenfalls vorhanden.

Bei Typhus abdominalis wurde sie in 5 Fällen mehrfach constatirt, in vielen leichteren und schwereren Fällen wurde sie constant vermisst. Sie wurde nur zur Zeit des Fiebers gefunden und überdauerte mehrfach die Ehrlich'sche Diazoreaction.

Ich fand sie ferner in je einem Falle von Lungengangrän und von Empyem.

Ferner in einem Falle von Mitralstenose mit hämorrhagischen Infarcten der Lunge während der Dauer der acuteren Erscheinungen und des Fiebers.

Bei drei untersuchten Masernfällen war sie zeitweise vorhanden, in einem Falle 3 Tage nach dem Verschwinden des Exanthems ausserordentlich tief blauroth — am nächsten Tage war sie verschwunden.

In einem Falle von Hodgkin'scher Krankheit wurde sie ebenfalls häufig nachgewiesen.

Man sieht, die Zahl meiner positiven Befunde ist eine recht kleine — eine grosse Anzahl anderer infectiöser und nicht infectiöser Krankheiten wurde mit negativem Erfolge untersucht. Ich glaube nicht, dass man dieser Reaction irgend welchen diagnostischen Werth beimessen darf; dennoch muss sie unser Interesse in hohem Maasse erregen. Nicht nur, dass es nöthig ist, sie zu kennen, um Irrthümern beim Nachweis von Arzneimittelschlacken durch diese Reaction zu entgehen. Sie scheint mir pathologisch-chemisch von hoher Bedeutung: sie weist direct ganz bestimmte chemische Stoffe, die im normalen Harne fehlen, im pathologischen nach, sie demonstrirt uns das pathologische Vorkommen von primären aromatischen Aminen. Näher diese Stoffe zu definiren, ob sie noch völlig unbekannt oder ob sie mit irgend einem der vielen aus dem Harne dargestellten complicirten organischen Stickstoffbasen wie die Ptomaine etc. verwandt oder identisch sind, kann natürlich nur Sache einer eingehenden chemischen Untersuchung sein, die über den Rahmen dieser Arbeit weit hinausgehen würde und die ich mir für die Zukunft vorbehalten möchte.

Auf die Möglichkeit, derartige Stoffe, die etwa unsere Reaction geben, im Urin damit rasch wiederzufinden und von anderen nahe verwandten sie dadurch abzugrenzen, sei wenigstens hingewiesen.

Anfangs dachte ich, die Reaction würde vielleicht durch denselben Stoff bedingt, wie die Ehrlich'sche Diazoreaction. Die überwiegende Mehrzahl der oben angeführten positiven Fälle zeigte

auch letztere Reaction. Jedoch bald überzeugte ich mich, dass die beiden Reactionen keineswegs in ihrer Intensität einander parallel gehen, dass oft die eine sehr deutlich, die andere nur gerade positiv und umgekehrt ist. Und dann — gerade derjenige Fall, der die allerintensivste Reaction dieser Art gab, einer der Masernfälle, hatte zwar einige Tage vorher Ehrlich'sche Diazoreaction gegeben, zeigte aber zur Zeit durchaus keine mehr. Dazu kommen chemische Verschiedenheiten. Der Stoff der Ehrlich'schen Diazoreaction hält sich im Harn meist einige Tage, unsere Reaction ist, auch wenn sie sehr stark war, schon nach 12 Stunden nur noch angedeutet zu erhalten. Weitere chemische Verschiedenheiten lassen sich mit Leichtigkeit auffinden — ich beabsichtige, dieselben später, nach gründlicherem Studium dieses Stoffes, im Zusammenhange darzustellen. Danach scheint mir jene Vermuthung zurückzuweisen, eine gewisse Verwandtschaft der beiden Stoffe oder Gruppen von Stoffen bei der weitgehenden Coincidenz der Reactionen aber immerhin wahrscheinlich.

C. Reactionen mittelst diazotirter primärer Amine.

Das Princip dieser Reactionen wird durch das Vorhergehende zur Genüge klargestellt sein. Wir diazotiren ein primäres Amin: Anilin oder Nitranilin oder Sulfanilsäure oder Paramidoacetophenon oder Naphthionsäure und verknüpfen damit ein Phenol oder einen Amidokörper oder einen der kuppelbaren Körper der Fettreihe. Die Bildung eines farbigen Azokörpers ist der Beweis des Vorhandenseins eines dieser kuppelbaren Körper.

Werfen wir erst einen Blick auf die uns zur Verfügung stehenden Reagentien. Anilin lässt sich, wie wir sahen, in mineralsaurer Lösung leicht und sicher diazotiren. Wir müssen aber für unsere Reactionen unbedingt jeden Ueberschuss von Natriumnitrit, jede Bildung freier salpetriger Säure vermeiden. Wir werden also zweckmässig stets mit einem Ueberschuss der diazotirbaren Substanz arbeiten. Jeder Ueberschuss von Anilin aber kuppelt sich sofort an das gebildete Diazobenzolchlorid zu Diazoamidobenzol, und dieses setzt sich wiederum in Amidoazobenzol, einen richtigen Azokörper, um, der selbst gelb, als salzsaures Salz in Lösung roth, unsere Reactionen sehr empfindlich stören würde. In gleicher Weise bildet Nitranilin einen sehr intensiven, in alkalischer Lösung noch viel dunkleren Farbstoff und ist daher für unsere Zwecke unbrauchbar.

Wir vermeiden alle diese Schwierigkeiten, wenn wir diazotirbare Substanzen, die selbst nicht, wenigstens in der Kälte, kuppel-

bar sind, anwenden. Als solche bieten sich uns die Paramidophenolderivate dar. Benutzt ist vor Allem die Sulfanilsäure, neuerdings noch das Paramidoacetophenon. Mit deren Hülfe können wir uns leicht sehr handliche „Diazoreagentien" darstellen, können bei erheblicherem Ueberschuss des Amins, der sich nie als schädlich erweist, allein durch Variation der Menge des zugesetzten Natriumnitrits beliebig starke Diazolösungen herstellen, bis zur Grenze der völligen Umwandlung des Amins in den Diazokörper.

Von vornherein ist klar, dass unendlich viel mehr Substanzen kuppelbar, als diazotirbar sind. Wir werden sehen, dass sowohl Bestandtheile des normalen, wie zahlreiche Bestandtheile des pathologischen Harnes, wie auch Endproducte der Arzneimittel kuppelbar sind. Während sich so das Gebiet der Anwendbarkeit unserer Reaction scheinbar erweitert, wird damit doch zugleich das Ziel unserer Reactionen, differenziell Stoffe nachzuweisen, offenbar in Frage gestellt. Aber diese Schwierigkeiten sind nicht unüberwindbar, die Reaction selbst ist sehr erheblicher Variationen fähig, passt sich bis zum gewissen Grade den Stoffen, die durch sie nachgewiesen werden, an. Die Reaction variirt nach der Menge des zu ihrer Hervorbringung nöthigen Diazokörpers, nach der Farbe des resultirenden Azokörpers und nach secundären Aenderungen dieser Farbe, vor Allem aber danach, ob in saurer oder alkalischer Lösung der Farbstoff primär zu Stande kommt.

Diazoreactionen in saurer Lösung.

Diese Reactionen haben eine sehr schätzenswerthe und sichere Grundlage: kein einziger von allen Bestandtheilen des normalen Harnes, in beliebig concentrirter Lösung, gibt sie. Auch die übergrosse Mehrzahl der pathologischen Harnbestandtheile ist nicht fähig, in saurer Reaction Azokörper zu bilden.

Nur zwei Substanzen resp. Gruppen von Substanzen geben sie: eine unbekannte und eine bekannte.

I. Die Ehrlich'sche gelbe Diazoreaction.

Beim Anstellen seiner Reaction fiel es Ehrlich bald auf (cf. 28 u. 29), dass gewisse Urine nach Zusatz der sauren Sulfodiazobenzollösung eine intensive Orangefärbung zeigten, die durch Ammoniak in ein helleres Citronengelb bis Schwefelgelb übergeführt wurde. Zweckmässig bezeichnet man mit ihm die Verfärbung in saurer Lösung als primäre, die erst bei Alkalizusatz eintretende als secundäre Verfärbung. Ehrlich hat später die Reaction durch Oppenheim (80) einer eingehenden Bearbeitung unterziehen lassen.

Ich referire kurz das dort Gesagte — meine eigenen spärlichen Beobachtungen darüber stimmen vollkommen damit überein. Als characteristisch für diese Substanz kann nur die primäre intensive Gelbfärbung in saurer Lösung gelten, damit ist jede Verwechslung mit Pepton, die Petri (97) vermuthet, ausgeschlossen. Die Reaction ist regelmässig zu constatiren im kritischen Abfall der Pneumonie, entweder kurz vor oder während, oder ein bis zwei Tage nach der Krise, bei atypischen Fällen zu verschiedenen Zeiten. Oppenheim fand sie in 28 Fällen von Pneumonie verschieden stark und verschieden lange, am schwächsten im Ganzen in 3 Fällen mit letalem Ausgange; vermisst wurde diese Reaction nur in 5 Fällen, die sich durch den Tod der Krise und diesem kritischen Symptome entzogen. Bei der Resorption pleuritischer Exsudate fand sich die Reaction ebenfalls, genauere Angaben darüber finde ich nicht in der Literatur. Im Uebrigen constatirt Ehrlich noch (28, p. 419), „dass sich die Reaction bei verschiedenartigen Krankheiten findet;" er habe sie gerade in den Fällen, die Gerhard als Urobilinicterus beschrieben, meistens recht stark ausgebildet gefunden. — Ehrlich ist der Meinung, dass es sich um ein Gallenfarbstoffderivat handelt, dass der Körper mit dem von allen Autoren angenommenen Urobilinogen identisch ist. Er führt dafür folgende Momente an:

1. Dass der Körper durch Aether extrahirt werden kann.

2. Dass die primär vergilbte Lösung unter gewissen Versuchsbedingungen (durch einen gewissen Ueberschuss von Sulfodiazobenzol) in einen Farbkörper umgewandelt werden kann, der in stark saurer Lösung blassviolett mit Fluorescenz, in schwach saurer grün, in schwach alkalischer gelb, in stark alkalischer roth erscheint und somit an das analoge Farbenspiel des Bilirubinderivates erinnert (cf. nächstes Capitel).

3. Dass die diarrhöischen Stühle ausserordentlich häufig die gleiche Reaction zeigen.

4. Dass die Fälle, in denen die Harnreaction auftritt, häufig mit leicht ikterischer Färbung der Haut einhergehen.

Ehrlich vermuthet, dass durch eine reducirende Thätigkeit des Lungengewebes dieses intermediäre Product zwischen Bilirubin und Hydrobilirubin gebildet wird.

Diagnostischen Werth hat die Reaction bis jetzt nicht. Ich glaube aber, dass sie zu Unrecht — selbst von Seiten derer, die sich speciell mit den Farbstoffen der menschlichen Secrete und Excrete beschäftigen — bisher ganz unbeachtet blieb. Für uns

jedenfalls bietet sie eine sehr interessante und werthvolle Vorstufe der folgenden Reactionen.

II. Bilirubinreactionen.

Schon in seiner ersten Mittheilung über die Diazoreaction erwähnt Ehrlich (26, p. 145), dass gallenfarbstoffhaltige Harne mit seinem Reagens eine eigenartige primäre Farbenreaction geben. Es tritt „eine intensiv dunkle Verfärbung auf, welche in ausgeprägten Fällen schon nach Zusatz der ersten Tropfen des Reagens in Form missfarbiger düsterer Wolken zu Tage tritt. Kocht man einen derartig verdunkelten Harn kurze Zeit, so sieht man die ursprüngliche Nüance sich ändern und in ein schönes Rothviolett, das an den Orseilleton erinnert, umschlagen. Vielfach bedingt auch Zusatz von einem grösseren Quantum Eisessig den gleichen Farbenwechsel". Diese Probe ist brauchbar bei bilirubinreichen Harnen, aber nicht sehr farbenschön und wenig empfindlich. Setzt man Ammoniak zu der schmutzig dunklen Flüssigkeit, so entsteht ein schönes Roth, ganz ähnlich dem der Ehrlich'schen Diazoreaction. Die primäre Dunkelfärbung in saurer Lösung, der Umschlag in Violettroth bei Zusatz von Salzsäure zur ammoniakalischen Lösung, der Mangel eines grünen Niederschlages, eventuell Entfernung des Bilirubins durch Bleizucker schützen vor Irrthümern.

Ehrlich hat später diese Reaction etwas weiter verfolgt (30, p. 722): „Versetzt man eine chloroformige Bilirubinlösung mit dem gleichen bis doppelten Volumen des Sulfanilsäurereagens (Ehrlich gibt hier 1,0 Sulfanilsäure, 15,0 Salzsäure und 0,1 Natriumnitrit auf 1 Liter Flüssigkeit an) und fügt soviel Alkohol hinzu, um eine homogene Flüssigkeit zu erzielen, so schlägt das Gelb der Flüssigkeit in einer Minute in Roth um. Setzt man concentrirte Salzsäure tropfenweise zu, so geht das Roth durch Violett und Blauviolett in ein intensives prachtvolles Reinblau über. Dieser Farbstoff zeigt nur in stark saurer Lösung rein blaue Farbe, in stark alkalischer ist er grünlich blau, in neutraler, schwach saurer oder schwach alkalischer ist er roth. Dementsprechend sieht man, wenn man in die blaue (saure) Lösung vorsichtig Kalilauge einfliessen lässt, eine chromatische Dreischichtung eintreten, derart, dass ein schmaler rother Ring die untere grünblaue Zone von dem oberen Reinblau trennt. Chloroform entzieht der blauen Lösung den Farbstoff theilweise mit grüner, der neutralen mit rother Färbung. Aether nimmt unter den gleichen Verhältnissen aus wässrigen Lösungen fast nichts auf." Ehrlich stellte aus stark gallenfarbstoffhaltigem

Harn durch Ausfällen mit Steinsalz den gleichen Farbkörper her. Auch spektroskopisch ist dieser Farbstoff untersucht worden. Die saure blaue Lösung zeigt nach Krukenberg (63, p. 77) ein breites Band auf D, die annähernd neutrale violette Lösung einen von D bis F reichenden Absorptionsstreifen. Im Spectrum der stark alkalischen grünen Lösung ist die linke Seite bis zur Mitte zwischen D und E absorbirt und das Roth nur schwach sichtbar. — Vermittelst eines Chloroformextractes frischer Galle kann man sich leicht von diesen ausserordentlich schönen Farbenveränderungen überzeugen. Man kann sich leicht überzeugen, dass Sulfanilsäure oder Salzsäure allein oder beide zusammen keine, dass salpetrige Säure in verschiedener Menge zugesetzt oder in der bilirubinhaltigen Flüssigkeit in statu nascendi, aus Salzsäure und Natriumnitrit, hergestellt, ebenfalls keine derartigen Farbenveränderungen hervorbringt.[1]) Es ist wohl zweifellos, dass es sich hier um Bildung eines Azokörpers aus Bilirubin und Sulfodiazobenzol handelt. So ohne Weiteres Diazobenzolsulfosäure unter die „Oxydationsmittel" zu rechnen, wie es Rosin (104, p. 106) thut, geht denn doch wohl nicht an, ich wenigstens kann mir weder vorstellen, wie die Säure noch wie ihre gewöhnlichen Zersetzungsproducte: Phenolschwefelsäure und Stickstoff, oxydirend wirken könnten.

Zum Nachweis von Gallenfarbstoff im Urin empfahl Ehrlich damals, denselben mit dem gleichen Volumen acidum aceticum dilutum zu versetzen, dann das Reagens tropfenweise zuzusetzen und bei eintretender Verdunkelung durch weiteren Säurezusatz, z. B. Eisessig, die characteristische Violettfärbung hervorzurufen. — Ich habe bei vielfacher Benutzung diese Probe als zwar nicht sehr empfindlich, aber bei etwas stärkerem Gallenfarbstoffgehalt sehr schön und markant gefunden. Zumal bei Benutzung von Salzsäure statt Eisessig erhält man ein prächtiges tiefes Violettroth.

Diese Reaction gibt nur Bilirubin, alle seine Derivate, speciell Urobilin und namentlich Biliverdin, nicht — man kann also, wenn man vermittelst der Gmelin'schen Probe ganz allgemein Gallenfarbstoffe nachgewiesen hat, mittelst dieser Probe speciell das Vor-

1) Ich möchte hier eine Beobachtung erwähnen, die bei Gelegenheit dieser Untersuchungen zuerst von meinem Protocollanten, Herrn Herz, gemacht wurde. Fügt man zu einem gallenfarbstoffhaltigen Urin einige Tropfen Salzsäure und einige Tropfen einer dünnen ($^1/_2$procentigen) Natriumnitritlösung, so färbt sich die ganze Flüssigkeit intensiv grün, alles vorhandene Bilirubin ist zu Biliverdin oxydirt worden. Es ist das eine ziemlich empfindliche und recht demonstrable Bilirubinreaction.

handensein von Bilirubin darthun. Es ist klar, dass sie auch einen Einblick in die Constitution dieser Gallenfarbstoffe gewährt, dass sie beweist, dass im Bilirubinmoleküle freie und damit kuppelbare Hydroxyl- oder Amidogruppen vorhanden sind, die sein Oxydationsproduct, das Biliverdin und die anderen Gallenfarbstoffe nicht besitzen.

Später empfahl Ehrlich (29, p. 139) als präziser folgende Methode: Die zu untersuchende Flüssigkeit wird mit dem 5 bis 6 fachen Volumen absoluten Alkohols versetzt[1]) von etwa entstehenden Trübungen schnell abfiltrirt. Fügt man nun tropfenweise das Diazoreagensgemisch hinzu, so sieht man fast momentan die Gelbfärbung schwinden und einer ins Bläuliche spielenden Rothfärbung weichen. Bei Salzsäurezusatz tritt eine rein blaue Färbung ein; setzt man dann vorsichtig Natron- oder Kalilauge zu, so entstehen an der Grenze drei schön gefärbte Ringe: nach der untersten alkalischen Schicht zu ein grüner, dann ein ganz schmaler ziegelrother und an der Grenze der sauren Schicht ein blauer. „Dieses Farbenspiel, welches an Pracht mit der Gmelin'schen Probe concurriren kann, ist durchaus haltbar und die Reaction daher für klinische Demonstrationen besonders geeignet." Ehrlich hält die Probe für ausserordentlich genau. Zum Beispiel konnte er mit ihrer Hülfe in pleuritischen Exsudaten Bilirubin nachweisen, was mit Hülfe der Gmelin'schen Probe nicht gelang. — Das mag sein, weil dort der Eiweissgehalt die Gmelinprobe störte. Für den Harn ist die Probe bei dieser starken Verdünnung jedenfalls nach meinen Erfahrungen viel weniger empfindlich als die Gmelin'sche Probe und recht wenig prägnant und demonstrabel.

Schliesslich haben in neuester Zeit unabhängig von Ehrlich, aber auf principiell gleicher Grundlage Krokiewicz und Batko (61) eine Diazoreaction auf „Gallenfarbstoffe", wie sie sagen, ausgearbeitet. Sie benutzen dazu drei Reagentien:

A. Eine 1 % ige wässrige Lösung von Sulfanilsäure.

B. Eine 1 % ige wässrige Lösung von Natriumnitrit.

C. Concentrirte reine Salzsäure.

Diese drei Reagentien haben sie in drei verschiedenen Methoden angewandt.

I. 2 ccm A + 2 ccm B + 2—5 Tropfen Harn. Nach Schütteln tritt eine rubinrothe Färbung ein, die nach Zusatz von 1—2 Tropfen

1) Dieser Passus hat offenbar Jaksch (53a, p. 461) zu der auch anderweitig schon literarisch corrigirten, aber bisher in jeder Auflage wiederholten Angabe veranlasst, dass Ehrlich die gewöhnliche Diazoreaction mit diesem Alkoholzusatz zu machen rät.

C in Amethystviolett übergeht. Nach kurzer Zeit tritt völlige Entfärbung der Flüssigkeit ein.

II. Einige Tropfen A und B (ca. $^1/_2$ ccm) und ebensoviel Harn ($^1/_2$—1 ccm) + 1 Tropfen C. Man schüttelt hierauf kurze Zeit durch (manchmal muss vor dem Hinzufügen der Salzsäure umgeschüttelt werden), wodurch eine tief violette Färbung der Flüssigkeit entsteht, welche man nun sofort mit destillirtem Wasser bis zur amethystvioletten Färbung verdünnt. In Fällen von sehr geringen Quantitäten der Gallenfarbstoffe tritt die amethystviolette Färbung erst nach einigen Minuten deutlich hervor.

III. „Methode durch Ausspülung." Man giesse in ein Reagensröhrchen mehrere Tropfen der Reagentien A und B und giesse sie hierauf heraus, so dass kaum Spuren davon zurückbleiben. Hiernach giesse man 5 ccm des icterischen Harns hinein. Die Flüssigkeit nimmt in dem Röhrchen eine rubinrothe Färbung an, welche nach Zusatz von 1—2 Tropfen Salzsäure in Violett übergeht. Im Falle eines reichlicheren Gehaltes an Gallenfarbstoffen ist zu dieser Reaction ein mehrfach (bis zehnfach) verdünnter Harn zu verwenden.

Natürlich weisen die Verfasser mit diesen Reactionen dasselbe wie Ehrlich nach: Bilirubin und nicht „Gallenfarbstoffe" im allgemeinen. Sie bemerken auch, und sehr mit Recht, dass man nur frischen, vor höchstens zwei bis drei Stunden gelassenen Harn verwenden dürfe — Gallenfarbstoffe enthielt der Urin dann immer noch, wie der positive Ausfall der Gmelinprobe beweist, aber kein Bilirubin mehr. Die Verfasser halten von diesen drei Proben die zweite Methode für die empfindlichste.

Theoretisch lässt sich gegen alle drei Methoden einwenden, dass man mit einem Ueberschuss von Natriumnitrit arbeitet. Es bildet sich wahrscheinlich diazobenzolsulfosaures Natron nach der Formel

$$C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\SO_3H\end{matrix} + NaNO_2 = C_6H_4\begin{matrix}NH_2\\SO_3Na\end{matrix} + HNO_2 =$$

$$C_6H_4\begin{matrix}NNOH\\SO_3Na\end{matrix} + H_2O$$

— wobei zu bemerken ist, dass ein solcher Stoff bisher nicht dargestellt ist und dass die Koexistenz der OH- und der Na-gruppe in einem Molekül immerhin etwas Auffallendes wäre — und dieses verbindet sich, wie man sich leicht durch Zusatz von α-Naphthol und Alkali überzeugen kann, mit kuppelbaren Stoffen zu Azokörpern. Es wäre also correcter, die beiden 1 %igen Lösungen in äquimole-

kularen Mengen (173:69 = 5:2) mit einander zu mischen. Jedoch ist nicht zu leugnen, dass der Ueberschuss von Natriumnitrit, so lange keine freie Mineralsäure zugefügt wird — in welchem Falle sich störende freie salpetrige Säure bildet, — nichts schadet. Das rasche Abblassen der violetten Färbung bei der ersten Probe ist offenbar auf die oxydirende Wirkung der hier relativ reichlich gebildeten salpetrigen Säure zurückzuführen.

Sodann arbeiten die Methoden I und II offenbar mit einem grossen Ueberschuss des Diazokörpers. — Die geringe Quantität bei der Methode III wiederum genügt meist nur bei starker Verdünnung zur Bildung der möglichst intensiven Farbe.

Im Uebrigen sind jene Methoden bedeutend schärfer als die Ehrlich'schen und können, wie mir scheint, trotzdem sie nur einen Gallenfarbstoff nachweisen, aber einen, der in jedom frischen gallenfarbstoffhaltigen Harn vorhanden ist, allen einfachen klinischen Gallenfarbstoffreactionen getrost an die Seite gestellt werden. (cf. auch Jolles (55), der zu anderen Resultaten gelangt). Wohl sind die concentrirenden Methoden, wie die Rosenthal'sche und die Huppert'sche, bei Anwendung grösserer Mengen Harn schärfer, aber damit auch zeitraubender. Sicherlich leistet die Gluzinsky-sche Formolprobe (41) erheblich viel weniger und auch die Rosinsche Probe (104), auf die der Verfasser neuerdings wieder hinweist (105), sowie die Gmelin'sche Probe leistet nicht wesentlich mehr. Was mir aber diese Probe vor allen anderen auszuzeichnen scheint, ist ihre Brauchbarkeit für die Demonstration. Man zeige einer grossen Hörerschaft eine Gmelinprobe, nur die strebsamen Geister der vordersten Reihen werden sie einigermaassen erkennen. Die schönen Farben unserer Probe sind, zumal wenn man gleichzeitig die Reaction an einem nicht bilirubinhaltigen Harne anstellt, sehr augenfällig und bis in die hintersten Reihen gut sichtbar.

Am praktischsten scheint es mir, das Reagens rationell, d. h. aus 5 Theilen 1 %iger Sulfanilsäurelösung und 2 Theilen 1 %iger Natriumnitritlösung resp. 4 Theilen des Ehrlich'schen Diazoreagens II jedesmal frisch in einem dunklen Tropfglas herzustellen und tropfenweise zum Harn zu setzen. Als characteristisch für Bilirubin hat zu gelten eine mehr oder minder deutliche reine Rothfärbung — jeder Tropfen Reagens lässt eine schön rothe Wolke entstehen — und bei Zusatz von Salzsäure ein Umschlag der Farbe in ein dunkleres Rothviolett. Diese rothviolette Verfärbung ist oft noch bei schwach gallenfarbstoffhaltigem Harne gut zu erkennen, auch wenn keine deutliche Rothfärbung mehr eintritt, sie

ist auch bei starker Verdünnung des Harns oft noch sehr deutlich, und imponirt namentlich bei Vergleich mit einem normalen Urin, wo sie nie auch nur andeutungsweise auftritt. So erhält man, wenn man frische Menschengalle zu mässig gefärbtem Harne im Verhältniss von 1 zu 1000 setzt, bei Zusatz von 2 bis 3 Tropfen dieses Reagens noch ein helles Rosaroth, das bei Zusatz von einem Tropfen H Cl in ein schönes Amethystviolett umschlägt. Fügt man weiter Wasser zu der Lösung, so ist der Farbenumschlag noch bei einer Verdünnung der Galle von 1 auf 10000 andeutungsweise vorhanden. Sowohl die rothe, wie die violette Farbe bleiben tagelang unverändert. Ammoniak und Kalilauge machen das Roth ein wenig dunkler, Natronlauge verfärbt es in ein schmutziges Grün. Die rothen Farben gehen bei Salzsäurezusatz wieder in Violett über.

Die Reaction geht nur in saurer oder neutraler Lösung vor sich. Bei vorherigem Zusatz von Na OH entsteht durch das Reagens grüne, nach Zusatz von NH_3 gelbe Verfärbung, die bei HCl-Zusatz nicht in Violett übergehen.

Paramidoacetophenon — als neutraler Körper — gibt nur auf Umwegen (Essigsäure) eine ähnliche viel weniger schöne Reaction.

Ich halte es nicht für ausgeschlossen, dass man durch diese Reaction zu einer annähernd exakten quantitativen Bestimmung des Bilirubins gelangt. Erstens könnte man den Harn bis zur Grenze der Sichtbarbeit des Farbenumschlags verdünnen und aus der Verdünnung die relative oder, durch Vergleich der Grenze der Reaction bei Benutzung reiner Bilirubinlösungen, die absolute Menge des Bilirubins berechnen. Zwar würde diese Grenze subjectiv verschieden gesetzt werden, jedoch wäre die Vergleichsmethode wohl brauchbar — eine Bilirubinlösung von bestimmtem Procentgehalt, am besten wohl in sicher bilirubinfreiem Harne, könnte man sich mit einigen Kosten jederzeit herstellen. — Sodann könnte man die Zahl der Tropfen unseres Gemisches, die man zur Erzielung des intensivsten Rothes gebraucht, zur Berechnung benutzen. Da böte bei gallenfarbstoffreichen Harnen die Bestimmung der grössten Farbenintensität einige Schwierigkeit — doch gibt es ein einfaches Mittel, diese Grenze zu erkennen. Ist noch ungebundener Gallenfarbstoff im Harn, so färbt sich, auch wenn die Flüssigkeit schon intensiv roth ist, der Schüttelschaum noch deutlich gelb, während bei Zusatz von einigen weiteren Tropfen unseres Reagens bald auch der Schüttelschaum eine schönrothe Farbe annimmt zum Zeichen, dass alles Bilirubin zum rothen Azokörper gebunden ist. Ebenso könnte natürlich auch gleichmässige Verdünnung uns

belehren, ob die Färbung bei weiterem Zusatz des Reagens noch intensiver wird.[1])

Diazoreactionen in alkalischer Lösung.

Es ist eine sehr grosse Anzahl von Aldehyden, Phenolen und den verschiedenartigsten Derivaten der letzteren, die mit Diazobenzolverbindungen in alkalischer Lösung Farbstoffe, also nach Ehrlich secundäre Reactionen, liefern. Eine nicht geringe Zahl derartiger Substanzen kommt im normalen und im pathologischen Harne vor. Jedoch ist es möglich, gleich wieder zwei davon abzutrennen, welche die Reaction nicht bei Benutzung von Ammoniak, sondern nur bei Benutzung von fixen Alkalien geben, die ausserdem keine sofortige, sondern nur eine allmählich eintretende Reaction geben — offenbar sind tiefgehende Veränderungen der betreffenden Substanz, vielleicht Reductionsprocesse, die nur langsam eintreten, Vorbedingung zum Zustandekommen der Reaction.

a) Traubenzucker.

Bei Gelegenheit der Nachprüfung und Kritik der Ehrlich'schen Diazoreaction fand Penzoldt (92) diese Reaction. Er stellte fest, dass Traubenzuckerlösungen bei Gegenwart fixer Alkalien mit Diazobenzolsulfosäure in concentrirter Lösung versetzt in 10—20 Minuten eine schöne fuchsinrothe Farbe zeigen, die allmählich einen blauvioletten Ton annimmt. Der Schüttelschaum ist intensiv roth, die Farbe färbt Papier deutlich roth. Die Probe ist sehr scharf, reine Zuckerlösungen lassen noch bei 1:32000 eine Spur röthlicher Farbe erkennen.

Bei Erhitzen tritt die Rothfärbung sofort, dann aber auch wieder baldiges Erblassen ein.

Die rothviolette Lösung zeigt nach Petri (96) bei geeigneter Verdünnung ein Absorptionsband zwischen D und F und ein zweites bei G. Der Farbstoff verschwindet bei längerem Stehen und beim Neutralisiren. Uebersättigen der Flüssigkeit mit einer Mineralsäure

1) Eine ganz analoge Reaction mit Paradiazonitranilin beschreibt neuerdings Riegler (Wiener med. Blätter, 1899 Nr. 12). Er extrahirt 20 ccm Harn mit 5 ccm Chloroform, fügt zur Chloroformemulsion 6 ccm Alkoholabsolutus und 2 ccm Reagens. Rothfärbung des sich abscheidenden Chloroforms entscheidet. Das Reagens stellt er her durch Lösen von 5,0 Paranitranilin in 25 ccm Wasser und 6 ccm reiner, concentrirter Schwefelsäure, Zufügen von 100 ccm Wasser und 3,0 Natriumnitrit in 25 ccm Wasser gelöst, nebst weiterem Wasserzusatz ad 500. Das Reagens kann im Dunkeln lange aufbewahrt werden, muss nur von Zeit zu Zeit filtrirt werden. Erfahrungen über die Reaction fehlen mir bisher. [Anm. während der Correctur.]

verleiht ihr einen anderen rothen Ton als vorher und die Absorption beginnt mehr rechts von G.

Die Reaction wird am Harn in der Weise gemacht, dass man ihn kalt stark mit Kalilauge versetzt, dann reine Diazobenzolsulfosäure [1]) in frisch bereiteter Lösung zufügt im Verhältniss von 1 auf 60 Wasser (löst sie sich nicht gut, so setzt man einen bis einige Tropfen Natron- oder Kalilauge dazu). Nach 2—10—15 Minuten tritt die Rothfärbung ein, die allmählich ins Rothviolette übergeht.

Mit Ammoniak gelingt die Probe nicht.

Am Harne tritt die Reaction nach Penzoldt noch bei einem Gehalt von 0,07 Zucker auf, „ist also schärfer als die Trommer'sche Probe, und der Gährungs- und Phenylhydrazinprobe ungefähr gleich zu setzen". „Normale Harne geben in dieser Weise behandelt nur eine gelbe Farbe."

Letzteres kann ich nicht zugeben. Ich finde viele Harne von Patienten ohne Stoffwechselalteration, die auch durch keine andere Probe (Phenylhydrazinprobe) als zuckerhaltig nachgewiesen werden können, die gelbrothe bis rothe Farben zeigen. Penzoldt gibt auch zu, dass Aceton und Brenzkatechin mit dieser Probe eine bordeauxrothe Farbe geben. Ferner geben Harne, die die Ehrlich'sche Diazoreaction geben, ebenfalls eine schwache Rothfärbung, die aber sofort eintritt, allmählich abblasst und ja eventuell durch jene Reaction leicht identificirt werden kann. Vor Allem aber geben Eiweisskörper, speciell Peptone, eine intensiv rothe Farbe, die sofort auftritt und ebenfalls intensiv rothen Schüttelschaum gibt. Die oben erwähnte Rothfärbung normaler Harne dürfte auf Kuppelung der gleich zu besprechenden normalen Harnbestandtheile zurückzuführen sein.

Jedenfalls kann man die Probe nur dann für positiv halten, wenn bei Fehlen einer sofortigen Rothfärbung in ca. 15 Minuten eine intensiv blaurothe Farbe auftritt — es dürfte denn die Empfindlichkeit der Probe etwa auf 0,25 % Traubenzucker zu bemessen sein. Bei diesem und höherem Zuckergehalt ist die Probe dann auch ausserordentlich schön. Korach (59), der aber, wie mir scheint, nicht genügend andere Harne verglichen hat, findet sie (para), gewisse sehr scharf und brauchbar.

b) Harnsäure.

Eine principiell analoge, nur in den resultirenden Farben sich erheblich unterscheidende Reaction auf Harnsäure hat neulich

1) Die sehr explosive Diazobenzolsulfosäure ist unter Chloroform aufzubewahren.

Riegler beschrieben (102). Ich nehme seine Mittheilung wegen ihrer grossen Wichtigkeit für uns hier wörtlich auf.

„Die Reaction beruht auf der Eigenschaft des Diazonitranilins Farbenerscheinungen hervorzurufen.

Um obiges Reagens, welches ich der Einfachheit wegen Diazoreagens auf Harnsäure nennen will, darzustellen, gibt man in einen etwa 150 ccm fassenden Glaskolben 0,5 Paranitranilin, ferner 10 ccm destillirtes Wasser, 15 Tropfen reine concentrirte Schwefelsäure und erhitzt unter Umschwenken des Kolbens über einer Spirituslampe, bis eine klare Lösung resultirt; zu dieser Lösung fügt man etwa 20 ccm Wasser hinzu, schüttelt gut durch und lässt den Krystallbrei erkalten, indem man den Glaskolben in ein Gefäss mit sehr kaltem Wasser stellt; nun gibt man 10 ccm von einer 2,5 %igen Natriumnitritlösung hinzu, lässt eine Viertelstunde unter öfterem Durchschütteln stehen und fügt zum Ganzen noch 60 ccm Wasser; nach mehrmaligem Durchschütteln wird filtrirt und das Filtrat in einem Tropfglase aufgefangen.

Um in einer Lösung Harnsäure nachzuweisen, bringt man davon etwa 10 ccm in ein Reagensglas, fügt 10 Tropfen von dem Diazoreagens hinzu, schüttelt durch, gibt 10 Tropfen einer 10 %igen Natriumhydroxydlösung hinzu und lässt das Reagensglas (ohne die Mischung zu schütteln) ruhig stehen; nach einigen Minuten bemerkt man, dass die anfangs gelbröthliche Flüssigkeit eine blaue oder grüne Farbe annimmt, je nach der Concentration der Harnsäurelösung; schüttelt man jetzt den Inhalt des Reagensglases kräftig durch, so dass die Luft Zutritt hat, so verschwindet die blaue resp. grüne Farbe, um einer gelbrothen Platz zu machen.

Gibt man nun zu dieser durch Schütteln gelbröthlich gewordenen Lösung einen Ueberschuss von concentrirter Schwefelsäure (etwa 5—6 Tropfen), so entfärbt sich die Lösung und an der Oberfläche scheidet sich ein gelb gefärbter Körper aus, welcher sich in Natronlauge mit einer gelbrothen Farbe löst.

Diese Reaction ist sehr empfindlich; das Auftreten der blauen resp. grünen Farbe, wie auch die Ausscheidung des gelben Körpers erfolgen schon in etwa 10 ccm einer Lösung, welche 0,01 Harnsäure enthält.

Ausserordentlich empfindlich ist die Reaction auf Urate, falls dieselben in fester Form vorliegen.

Man gibt einige kleine Partikelchen in eine kleine weisse Porzellanschale, giesst auf dieselbe 3—4 Tropfen von dem Diazoreagens und unmittelbar darauf 3—4 Tropfen von der 10 %igen Natriumhydroxydlösung (ohne zu mischen); im ersten Augenblick

stellt sich eine gelbröthliche Farbe ein; nach einigen Minuten erscheinen am Boden der Schale blaue Flecken und Streifen, entsprechend der Lage der Harnsäurepartikel; durch Bewegen der Porzellanschale wird die blaue Farbe in eine grüne und schliesslich in eine gelbrothe verwandelt. Diese Reaction ist sehr schön und der Murexidreaction gleichzustellen. Sie beruht offenbar auf einem Reductionsprocesse, welcher seitens der Harnsäure auf die Nitrogruppe NO_2 der Diazoverbindung des para-Nitranilius ausgeübt wird.

Im Harne direct ist der Nachweis der Harnsäure etwas getrübt, indem das Diazoreagens auch andere hier vorkommende Körper intensiv roth färbt. Namentlich ist dies der Fall mit dem Guanin, der Hippursäure (? Cl.), Xanthin, Leucin, Indican. Aber alle diese Körper bedingen nicht das vorherige Auftreten einer blauen oder grünen Farbe, wie dies der Fall mit der Harnsäure. Schliesslich will ich noch bemerken, dass sämmtliche Eiweisskörper, sowohl in gelöster als in fester Form, durch das Diazoreagens und Natronlauge intensiv roth gefärbt werden."

Die Zucker- wie die Harnsäurereaction werden uns lebhaft interessiren, ganz unabhängig von der Frage, ob die resultirenden Farbstoffe wirkliche Azofarben sind oder nicht. Beide aber sind als klinische Reactionen nicht recht brauchbar, die Fehlerquellen werden wir im nächsten Abschnitt des eingehenderen kennen lernen.

Wir gehen über zu den Diazoreactionen nach dem Typus der Ehrlich'schen, die nach Zusatz der sauren Sulfodiazobenzollösung durch Ammoniakzusatz Farbstoffe entwickeln. Alle diese Reactionen können auch durch Zusatz von Kali- oder Natronlauge erzielt werden, aber meist weniger farbenschön; und ausserdem unterscheidet sie diese Möglichkeit principiell von der Traubenzuckerreaction, die nur durch fixe Alkalien zu Stande kommt.

Unsere erste Frage muss sein: geben Bestandtheile des normalen Harnes die Reaction? Die zweite: sind pathologische Bestandtheile bekannt, die die Reaction geben? Wir wollen beide im Zusammenhang besprechen. Ich kann, was schon Ehrlich (25) feststellte, nur bestätigen, dass nämlich Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Taurin, Glycocholsäure, die flüchtigen Fettsäuren (mit einer Ausnahme), dass auch Hippursäure keine solche Reaction gibt. Ich will gleich hinzufügen, dass an weiteren normalen resp. pathologischen Substanzen, die mir zugänglich waren, an Nuclein, Allantoin, Alloxanthin, Dyslysin, Cystin, Hypoxanthin, Leucin und Homogentisinsäure die Probe mit nega-

tivem Erfolge gemacht wurde. Unsere theoretischen Betrachtungen haben uns sicherlich auch schon vorher überzeugt, dass der Versuch bei den meisten dieser Stoffe aussichtslos war. Ebenso wurde festgestellt, dass an Phenolätherschwefelsäure, dass an Indoxyl- und Scatoxylschwefelsäure reiche Harne sich gegenüber Diazoreagentien nicht von anderen unterschieden. Dass im Harne vorhandenes Brenzcatechin oder Hydrochinon sich an Diazokörper kuppelt, ist durch ihre Bindung an Schwefelsäure oder Glycuronsäure ebenfalls ausgeschlossen. Nur der Theil, der etwa als Monoätherschwefelsäure $C_6H_4\begin{cases}OH\\SO_3H\end{cases}$ abgeschieden würde, könnte ebensowohl wie freies Brenzcatechin, Hydrochinon oder Phenol an Diazokörper gekuppelt werden.

Die aromatischen Oxysäuren, nach Baumann hergestellt, also Hydroparacumarsäure $C_6H_4\begin{cases}OH\,(1)\\C_3H_5O_2\,(4)\end{cases}$ und Paroxyphenylessigsäure $C_6H_4\begin{cases}OH\,(1)\\C_2H_3O_2\,(4)\end{cases}$ geben als Phenolderivate recht schöne Reactionen mit gelbrothem Schüttelschaum. Die resultirenden Farbstoffe sind sehr haltbar.

Auch die in seltenen Fällen gefundene Oxymandelsäure

$$C_6H_4\begin{cases}OH\\CH(OH)COOH\end{cases}$$

die Oxyhydroparacumarsäure $C_6H_4\begin{cases}OH\\C_2H_3(OH)COOH\end{cases}$, sowie die Uroleucinsäure (Trioxyphenylessigsäure) müssen offenbar ihrer Constitution nach gleichartige Reactionen liefern.

Dass Aceton einen deutlichen Farbstoff liefert, sahen wir bereits bei unsern theoretischen Besprechungen.

Freie Acetessigsäure und ihre Aethyläther geben unter gewissen Bedingungen eine ausserordentlich schöne Reaction, näher belehren uns darüber die systematischen Untersuchungen von Spiethoff (112).

Tyrosin, das Ehrlich mit negativem Ergebniss prüfte, gibt mir ebenfalls constant eine schöne, bei stärkeren Lösungen tiefrothe Reaction, mit schön rothem Schüttelschaum, die sich lange Zeit hält.

Peptone geben, wie Petri (96) feststellte, ebenfalls sehr deutliche braunrothe Reaction mit blutrothem Schüttelschaum.

Eiweiss liefert eine gleichartige, etwas weniger starke Reaction.

Ich glaube, das Verzeichniss ist vollständig, und es dürfte ge-

nügen, um die Frage zu provociren: wie in aller Welt ist es da möglich, mit Diazoreagentien einen dieser oder gar noch andere nicht genannte Stoffe nachzuweisen?

Ueberlegen wir uns erst einmal kurz: ist es möglich, aus einem Gemisch von kuppelbaren Körpern einen nachzuweisen und zwar welchen? Machen wir eine kleine Probe darauf! Wir sahen oben, dass sowohl Phenol wie α-Naphthol sich an Diazokörper kuppeln lässt, bei Ammoniakzusatz liefert ersteres einen gelben, letzteres einen rothen Farbstoff. Mischen wir eine äquivalente Menge der beiden Substanzen mit etwas Alkohol, damit das α-Naphthol gelöst bleibt, und setzen eine einer dieser Mengen äquivalente Menge Diazobenzolsulfonsäure zu und alkalisiren, so erhalten wir eine schön rothe Reaction, genau so stark, wie wenn wir nur das α-Naphthol nehmen. Mischen wir zu einem Theile Naphthol 10 Theile Phenollösung und setzen die dem Naphthol äquivalente Quantität Diazoreagens zu — das Resultat ist das gleiche, als wenn wir allein Naphthol nehmen. Was ergibt sich aus diesem und zahlreichen, auch complicirteren anderen Experimenten, die ich in gleichem Sinne mit gleichem Erfolg machte? Es ist klar, dass sich stets diejenige Substanz in erster Linie kuppelt, die die entschiedenste Affinität zum Diazokörper hat und — alle Experimente lauten in gleichem Sinne! — es hat stets diejenige Substanz die entschiedenste Affinität zum Diazokörper, die den intensivst gefärbten Azokörper bildet.

Jetzt ist es klar: ist im Harn ein Gemisch von kuppelbaren Körpern, unter denen einer an Affinität zum Diazokörper die andern entschieden übertrifft, so werden wir mit einer ihm äquivalenten Menge einer Diazoverbindung gerade diesen Körper nachweisen und den Harn von einem, der gerade jenen Körper gar nicht enthält, durch intensivere Färbung deutlich unterscheiden können.

Unsere obigen Bemerkungen über die Diazoreactionen der verschiedenen Körper beziehen sich auf Anwendung concentrirter (1—2 % iger) Diazokörper, sowie entsprechender Lösungen der Substanzen. Benutzen wir geringere Concentrationen, so geben sie allesammt allmählich geringere Reaction. Bei Benutzung der Ehrlich'schen Lösungen und bei Concentrationen jener Stoffe, wie sie auch nur pathologischerweise höchstenfalls vorkommen, gibt keiner derselben eine mehr als leicht gelbrothe Verfärbung. Jetzt ist uns der Streit klar, der an der Wiege der Ehrlich'schen Diazoreaction heftig und nicht immer höflich ausgefochten wurde. Ehrlich

veröffentlicht seine Reaction ohne zahlenmässige Angabe der Constituentien seines Reagens, Penzoldt und Petri prüfen nach, — offenbar mit viel stärkeren Lösungen — bestreiten die Grundlage der Ehrlich'schen Reaction, den Satz: normaler Harn gibt keine Diazoreaction und kommen auch im einzelnen zu ganz anderen Resultaten. Die spätere Veröffentlichung der Zusammensetzung des Reagens hat leider und sehr zu Unrecht, wie mir scheint, das erschütterte Vertrauen zu der Reaction nicht überall wieder hergestellt. Jedenfalls wissen wir, was wir mit der Reaction überhaupt nachweisen können: einzig und allein Substanzen, die eine stärkere Affinität zu Diazoverbindungen haben, als alle oben angeführten Stoffe. Wie viele solcher Substanzen es gibt, ist uns fürs erste eine offene Frage, dass es solche gibt, beweist uns der häufige positive Ausfall der Ehrlich'schen Diazoreaction.

Arzneimittelreactionen.

Aus unsern allgemeinen Feststellungen ergibt sich ohne Weiteres, dass viele Arzneimittel der aromatischen Reihe und ihre Endproducte kuppelbar sein müssen. Auch die Endproducte vieler Substanzen, die selbst nicht kuppelbar sind, sind als Oxydationsproducte derselben häufig phenolartiger Natur und damit kuppelbar.

So kann man leicht constatiren, dass die Abkömmlinge der Benzoesäure, der Salicylsäure, des Salols etc., dass auch die früher besprochenen Abkömmlinge des Anilins und Phenetidins kuppelbar sind, ja dass sie auch beim Anstellen der Ehrlich'schen Probe dem Harn eine deutlich dunklere gelbrothe Farbe gegenüber dem normalen verleihen. Sie verhalten sich also in summa nicht wesentlich verschieden von den oben besprochenen normalen und pathologischen Harnbestandtheilen, sind also nicht durch diese Diazoreaction nachweisbar.

Nur die Stoffe der Naphthalinreihe machen eine Ausnahme. Gibt man einem Patienten auch nur 0,1 Naphthalin, das ja selbst keine Reaction geben kann, das aber im Körper theilweise zu Naphthol und Dioxynaphthalin oxydirt wird (65), so erhält man schon nach 1—2 Stunden beim Anstellen der Ehrlichprobe eine prachtvolle dunkelrothe Verfärbung; bei grösseren Dosen ist die Farbe noch dunkler purpurroth mit einem Stich ins Blaue.

Der resultirende Farbstoff unterscheidet sich, wie ich im Gegensatz zu Cnopf (18), der die Reaction zuerst beobachtete, betonen muss, sehr erheblich von dem der pathologischen Diazoreaction: er hält sich in alkalischer Lösung dauernd, blasst bei Zusatz von Mineralsäure nicht so stark ab und gibt nie einen grünen Niederschlag.

Eine gleiche Reaction geben Anthracenderivate (Chrysarobin) (cf. 62).

Die Ehrlich'sche Diazoreaction.

Das Reagens: Während, wie erwähnt, die ersten Veröffentlichungen Ehrlich's (25 u. 26) zahlenmässige Angaben über das Reagens vermissen liessen, gab Ehrlich später (19) wenigstens die Hauptsache, die Menge des zugesetzten Natriumnitrit an: er setzt 5 ccm $^1/_2$ % iger Natriumnitritlösung zu einer 20fach verdünnten und mit Sulfanilsäure vollkommen gesättigten Salzsäurelösung. Die jetzt meist verwendeten Lösungen sind (9 u. 27):

Diazoreagens I.	Rp.	Acidi sulfanilici	1,0 [1])
		Ac. hydrochlor. conc.	50,0
		Aquae ad	1000,0
Diazoreagens II.	Rp.	Natrii nitrosi.	0,5
		Aq. dest. ad	100,0

Beide Lösungen hält man zweckmässig in dunklen Gefässen und setzt für den Gebrauch zu 100 ccm der ersten 2 ccm der zweiten.

Das Gemisch ist, wenn es nicht gleich verbraucht wird, unbedingt in dunklem Glase aufzubewahren und möglichst kühl zu halten, es ist im Sommer höchstens 1—2 Tage, im Winter 3—5 Tage brauchbar.

Später ist unter Ehrlich's Leitung von Friedenwald ein neues Reagens versucht und recht brauchbar gefunden worden, bei dem ein aromatisches Keton, das Paramidoacetophenon diazotirt wird. Eine besondere Veröffentlichung darüber war geplant, wie mir Herr Geheimrath Ehrlich auf eine Anfrage mitzutheilen die Güte hatte, ist aber durch einen Zufall unterblieben. Es ist zum ersten Male benutzt und erwähnt von Beck (9), der folgende Zusammensetzung angibt:

Lösung I.	Paramidoacetophenon	0,5
	Salzsäure	50,0
	Wasser	1000,0

Die Lösung II ist die gleiche, die Composition der Mischung, die Aufbewahrung der Lösungen und des Gemisches ebenfalls. Wir haben in neuerer Zeit stets dieses Reagens benutzt: der resultirende Farbstoff ist schöner rot, der Ausfall ist daher auch für den Anfänger leichter zu beurtheilen und manche mit dem früheren Reagens zweifelhafte Reaction wird bei Anwendung der neuen deutlich positiv.

Die Probe wird stets in der Weise angestellt, dass man zu ca. $^1/_4$ Reagensglas Harn die gleiche Menge des Diazoreagensgemisches

1) Oft wurden 5,0 angegeben, was ganz überflüssig viel ist. Eine einfache Berechnung ergibt, dass das zugesetzte Natriumnitrit nur 0,25 Sulfanilsäure diazotirt.

setzt, mischt, $^1/_7$—$^1/_8$ der Flüssigkeitsmenge Ammoniak auf einmal zufügt und dann kräftig umschüttelt. Als positiver Ausfall der Reaction gilt eine deutlich rothe Färbung der Flüssigkeit und eine reinrothe Verfärbung des Schüttelschaums.

Penzoldt hat den Salzsäuregehalt des Reagens angegriffen. Erstens haben wir ihn nöthig zur Entwicklung der salpetrigen Säure aus ihrem Salze. Und dann betont Ehrlich (28) mit Recht, dass es ein grosser Unterschied ist, ob man zur Herstellung eines Azokörpers neutrale oder mineralsaure Lösungen des Diazobenzols verwendet — unser Körper gehört eben zu denen, die, mit mineralsaurer Diazolösung behandelt, den schöner gefärbten Azokörper bilden.

Die Art der Mineralsäure ist ziemlich gleichgültig. Mit Schwefelsäure oder Salpetersäure ergibt sich die gleiche Reaction — die Salpetersäure müsste natürlich garantirt frei von salpetriger Säure sein.

Die Menge des Natriumnitrits ist, wie sich aus unseren allgemeinen Erörterungen ergibt, von entscheidender Bedeutung. Alle Reactionen, die mit mehr Natriumnitrit und damit mit mehr Diazokörper arbeiten (Penzoldt, Petri, Oliva, Anchisi, Tessari, Munson und Oertel) sind eben keine Ehrlich'schen Diazoreactionen mehr und m. E. auch theoretisch nicht einwandsfrei.

Ammoniak liefert zweifellos einen schöneren Farbstoff als Kali- oder Natronlauge, ausserdem ist es der principielle Unterschied unserer Probe gegenüber der Traubenzuckerdiazoreaction, dass die Farbe auch durch Ammoniak gebildet wird.

Man gestatte mir, hier eine kleine Berechnung über die vermuthliche Quantität des durch die Reaction nachgewiesenen Stoffes (resp. der Stoffe) einzufügen. Es ist in beiden Reagentien ein grosser Ueberschuss an primärem Amin enthalten, der uns die sichere Garantie bietet, dass keine freie salpetrige Säure gebildet wird — diese würde das aromatische Amin in ein Phenol und Stickstoff spalten. Wir sahen, durch unser Natriumnitrit, auf 100 Theile Mischung 0,01 (Molekulargewicht 69), wird in besagter Quantität 0,025 Sulfanilsäure (Molekulargewicht 173) diazotirt. Wir beobachten nun sehr verschiedene Intensitäten der Reaction: ich habe Harne gesehen, die eine tief blaurothe Diazoreaction geben und die andererseits noch bei 15facher Verdünnung die Rothfärbung der Flüssigkeit und des Schüttelschaumes zeigten. Wir können daraus schliessen, dass bei der gewöhnlichen Diazoreaction nur ein Theil des Diazokörpers zur Bildung dieses Azokörpers verbraucht wird — nehmen wir einmal ein Zehntel an, was sicherlich nicht zu viel ist: weisen wir nun durch die Reaction einen Stoff nach, der ungefähr das gleiche Molekular-

gewicht wie Sulfanilsäure hat, so würden wir in 100 gr 0,0025 gr des Stoffes nachweisen — es würde die Reaction alle Zuckerproben an relativer Feinheit übertreffen, die genaueren Eiweissproben annähernd erreichen.

Der Harn muss für die Anstellung der Diazoreaction stets möglichst frisch sein; zwar hält sich der betreffende Stoff häufig, wenn auch nicht immer, auch im alkalischen Harn einige Tage — derselbe gibt dann schon beim Zusatz unseres Reagensgemisches eine rothe Verfärbung, die aber nachher bei Ammoniakzusatz intensiver wird. Gefährlicher für unsere Reaction ist das Auftreten von Nitriten, die dann die Menge der wirksamen Diazoverbindung erhöhen. Bis zu einem gewissen Grade hinderlich sind Farbstoffe, speciell das Bilirubin, aber auch die tiefe Färbung des Urobilin und des Carbolharns bis zu einem gewissen Grade — man kann sie stets durch Bleizucker oder Thierkohle entfernen. Man überzeuge sich bei Vorhandensein von Bilirubin, dass keine primäre Verfärbung mehr eintritt, diese würde schon an sich bei Alkalizusatz ein Roth ergeben.

Einen Einblick in die Intensität der Reaction kann man sich durch Verdünnung der Harne, die starke Reaction liefern, verschaffen. Ich habe eine Reaction, die noch bei Verdünnung mit dem gleichen Quantum Wasser gerade deutlich war, als Reaction II u. s. w. bezeichnet. Ich habe andererseits Harne eingedampft, eventuell nach Reinigung mit Bleizucker oder Thierkohle, und auf diese Weise Reactionen von $^1/_2$, $^1/_3$ etc. erzielt. Die Reaction scheint mir, auch in dieser Weise gemacht, bei Verdichtung bis $^1/_5$, höchstens $^1/_{10}$ einwandsfrei. Normale Harne geben so nur gelbrothe, nie reinrothe Verfärbung.

Es ist in unserer Klinik seit langer Zeit auf die diagnostische Bedeutung der Diazoreaction erheblicher Werth gelegt worden. So konnte ich unsere Krankengeschichten als statistisches Material zur Beurtheilung der Häufigkeit der Diazoreactionen gut benutzen — die Reactionen waren häufig von den Assistenten oder unter deren Aufsicht von den Protokollanten gemacht. Natürlich ist dieses Material nicht so einwandsfrei wie ein besonders zu solchem Zwecke gesammeltes und die angegebenen Zahlen werden daher stets hinter der Wirklichkeit zurückbleiben, es ist aber auch um so reichhaltiger. Nur die Fälle, in denen eine nur einmalige Untersuchung ein negatives Resultat ergab, sind weggelassen worden. Denn es ist festzuhalten: wer auf die Reaction Werth legt, wer sie kennen lernen, wer Schlüsse auf den positiven oder negativen Ausfall bauen will, muss oft mehrere, manchmal viele Reactionen machen. Oft sehen

wir bei Polyurie die Reaction verschwinden: Eindichtung des Harnes belehrt uns dann häufig, dass sie eigentlich noch vorhanden ist, nur an Intensität gesunken.

Der grüne Niederschlag, nach 12—24 Stunden sichtbar, an der oberen Grenze der niedergesunkenen Phosphate, die meist die rothen Azokörper der Oxysäuren mit sich gerissen haben, ist nach Ehrlich eine ganz constante, zu einer richtigen Diazoreaction unbedingt zugehörige Erscheinung. Ich glaube, man sollte sich mit der Rothfärbung, der Flüssigkeit und des Schüttelschaums als unerlässlicher Forderungen begnügen. Ich habe über hundert Beobachtungen darüber protokollirt und finde in der That, dass man mit dem alten Reagens in jedem einzelnen Falle den Niederschlag erzielen kann, wenn man sich Mühe gibt — nur nicht stets durch einfaches Anstellen der Reaction. Oft tritt er an einem Harn mit stärkerer Reaction (III—IV) nicht auf, während der Harn, mit dem doppelten Quantum Wasser verdünnt, ihn zeigt. Manchmal liess er sich nur nachweisen, wenn ich den Harn vorher mit Bleizucker reinigte. Gelegentlich tritt er nur bei Eindichtung auf, ja ich habe ihn sogar an Harnen nachweisen können, die nur bei Verdichtung Diazoreaction gaben, wo also nach gewöhnlichen Begriffen die Reaction negativ war. Ich halte in der That das Auftreten des grünen Niederschlages für ein sicheres Zeichen des Vorhandenseins des fraglichen Stoffes, habe ihn nie bei Krankheiten und an Harnen getroffen, die nicht in irgend einer Weise positive Diazoreaction gaben, so gaben auch Reactionen, die nur bei Anwendung stärkerer Reagentien auftreten, sogenannte „Pseudoreactionen", nie einen grünen Niederschlag (Spiethoff), — nur darf man, scheint mir, nicht, wie Lövinson, Escherich, Mehlenfeld, Spiethoff es thun, eine Reaction, bei der er fehlt, als negativ betrachten, will man nicht die Schwierigkeiten, einen positiven Ausfall zu constatiren, ohne zwingende Gründe erhöhen. (Gleicher Meinung sind auch Nissen und Rivier.)

Die Farbe des Niederschlages wechselt sehr, von hellem Graugrün zu schönem Olivengrün bis zu Schwarzgrün mit einem Stich ins Violette und bis zu schmutzigen, schwarzen Färbungen, die als Grün nicht mehr recht zu bezeichnen sind.

Mit Paramidoacetophenon erhält man im Allgemeinen noch dunklere Nuancen, es ist daher die Farbe noch schwieriger zu beurtheilen.

Im Uebrigen war er bei allen Krankheiten, die überhaupt Diazoreaction gaben, in gleicher Weise nachweisbar, was doch wohl

bis zu einem gewissen Grade für die Gleichartigkeit der verursachenden Stoffe oder Gruppen von Stoffen ins Gewicht fällt.

Chemisches.

Was wir Positives über den Körper wissen, ist ziemlich kurz gesagt. Mit dem Negativen könnte man Seiten füllen, leider ohne unsere Erkenntniss recht zu mehren.

Der Körper ist löslich in Wasser und Alkohol, in allen übrigen geprüften Medien (Aether, Aether aceticus, Petroläther, Chloroform, Benzol, Xylol, Schwefelkohlenstoff) völlig unlöslich; Versuche, ihn nach starker Ansäuerung mit organischen oder mit Mineralsäuren in eines dieser Lösungsmittel aufzunehmen, ergeben ebenfalls alle ein negatives Resultat.

Der Körper verträgt das Erhitzen in saurer Lösung gut — in alkalischer wird er leicht dadurch verändert.

Trocken, im Verdampfungsrückstand, hält er sich beliebig lange: ich konnte bei Lösung in dem gleichen Flüssigkeitsquantum noch nach $^3/_4$ Jahren die Reaction in gleicher Stärke wieder erhalten.

Weder mit Bleizucker, noch mit Argentum nitricum, noch mit Platinchlorid in salzsaurer Lösung lässt sich der Körper ausfällen.

Nur mit Bleiessig, mit Kalkmilch und mit Quecksilberoxydulnitrat lässt sich der weitaus grösste Theil desselben auf das Filter bringen — wobei es zweifelhaft bleibt, ob die schwache Diazoreaction des Filtrats überhaupt durch geringe Mengen dieser Substanz oder durch andere kuppelbare Stoffe, die nicht durch obige Mittel fällbar wären, zu Stande kommt.

Die ersten und, soviel ich sehe, bisher einzigen Versuche, jenen Stoff darzustellen, die Brieger und Ehrlich bereits in den 80ger Jahren unternahmen, hatten die Füllbarkeit durch jene Mittel zur Grundlage. Die Methode war folgende (28, p. 430): „Der Urin wurde mit neutralem Bleiacetat versetzt, vom Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat mit basischem Bleiacetat behandelt, und der nun entstehende Niederschlag, nachdem er gut mit H_2O ausgewaschen, in Wasser suspendirt und mit H_2S zerlegt. Die entbleite Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade auf ein möglichst geringes Volumen gebracht, mit alkoholischer Oxalsäure vermischt, vom oxalsauren Harnstoff abfiltrirt, wiederum eingedampft, dann von den sich nunmehr abscheidenden anorganischen Bestandtheilen befreit, alsdann mit kohlensaurem Kalk gekocht. Von dem überflüssigen Kalk abfiltrirt, bleibt nunmehr ein Kalksalz zurück, das in Alkohol löslich ist und daraus durch Aether gefällt wird. Dieses Kalksalz ebenso wie das daraus

hergestellte Zinksalz sind leicht zerfliesslich und zersetzbar. Es ist daher vorläufig nicht möglich gewesen, es in einem analytisch reinen Zustande zu gewinnen. Die Reaction geben diese Zinksalze in ganz exquisiter Weise. Wir arbeiten auf diesem Gebiete weiter und gelangen hoffentlich zu weiteren Resultaten." Eine weitere Veröffentlichung darüber ist meines Wissens nicht erfolgt. Ich war, ehe ich jene gelegentliche Bemerkung in der Discussion über Ehrlich's Vortrag fand, zu einer ähnlichen Methode gekommen, nur mit dem Unterschiede, dass ich von vornherein die aromatischen Oxysäuren durch Ausschütteln mit Aether entfernte. Das scheint mir, auch wenn man sonst genau nach Ehrlich verfährt, von Vortheil zu sein.

Die Principien dieser Methode sind anscheinend rationell, meine Resultate waren ebenfalls: vermuthlich annähernd reine Substanzen oder Gemische von solchen, die aber nie krystallische oder krystallinische Structur zeigten. „Wir arbeiten auf diesem Gebiete weiter und gelangen hoffentlich zu weiteren Resultaten."

Von weiteren Eigenschaften unseres Körpers wäre noch Folgendes zu erwähnen: Von Alkaloidreagentien schlägt nur Gerbsäure den Stoff nieder oder vernichtet ihn — eine Wiedergewinnung mit Hülfe von Salzsäure gelang nicht.

Weder an Hydroxylamin noch an Phenylhydrazin, noch an Benzoylchlorid lässt sich der Körper kuppeln.

Mit Wasserstoffsuperoxyd und Erhitzen ist er theilweise, mit Kalium hypermanganicum und mit Chlorkalk ist er ganz oxydirbar.

Auf alkalische Kupfersulfatlösung scheint er — in Lösung relativ reiner Substanz, d. h. vor allem nach Entfernung der Oxysäuren — keine reducirende Wirkung auszuüben.

Es erhob sich die Frage, ob die Substanz nicht etwa eine Aetherschwefelsäure wäre. Vergleichende Bestimmungen an einer ganzen Anzahl von Urinen mit und ohne Diazoreaction ergaben kein diese Vermuthung bestätigendes Resultat.

Die literarisch fixirten Vermuthungen oder Behauptungen vertragen ohne Ausnahme keine kritische Prüfung.

Wenn v. Jaksch (53a, p. 461), wie wir schon oben sahen, erst unbedingt zeitweise die Ehrlich'sche Bilirubinreaction für die vorliegende Diazoreaction verwendet hat, später die, inzwischen von Warthin (119) längst widerlegte Behauptung von Munson und Oertel (80) anführt, dass Acetessigsäure die Reaction bedinge, und in einem Athemzuge damit die Concession macht, die „Probe nur als allenfalls ungenaue Acetonprobe gelten zu lassen", so bedarf eine solche „Deutung" wohl keiner Kritik. Bedauerlich ist nur,

dass solche Behauptungen von sonst gut und kritisch geschriebenen Büchern (111) aufgenommen werden und offenbar zu der Behauptung Anlass gegeben haben, Ehrlich habe eine Acetonreaction mit Diazobenzolsulfosäure angegeben.

Ich betone nochmals, Harne mit stärkster Acetonreaction geben mit dem Ehrlich'schen Reagens keine characteristische Reaction.

Vermuthungen, dass es sich um einen „aromatischen Amidokörper" handle, liest man häufig — die Vermuthung liegt auch nahe genug. Ein primäres Amin könnte der Stoff, weil nicht diazotirbar, jedenfalls nicht sein.

Wenn wir selbst den Versuch machen, uns auf Grundlage obiger Thatsachen eine Vorstellung von der chemischen Natur des Stoffes zu machen, so ist vor Allem festzuhalten: der Stoff hat Eigenschaften, welche wir bei den Aminen nicht beobachten; dahin gehört insbesondere seine Fällbarkeit durch Kalkmilch und basisches Bleiacetat. Berücksichtigt man ferner den Umstand, dass die Farbstoffbildung am intensivsten in alkalischer Lösung erfolgt, so darf die Vermuthung ausgesprochen werden, dass es sich um eine Hydroxyverbindung handelt.

Die nächste Frage, die sich erhebt, ist die: gehört diese Substanz der aromatischen oder der Fettreihe an? Ich glaube, man kann mit guten Gründen das Erstere für unwahrscheinlich erklären. Es dürfte schon nur wenige aromatische Säuren geben, die, wie Tyrosin, in Aether unlöslich sind. Auch fanden wir zwar ausser Tyrosin noch eine Anzahl Oxysäuren, die gelbe bis rothe Diazoreactionen lieferten. Aber alle diese resultirenden Azofarbstoffe sind gerade in alkalischer Lösung recht gut haltbar, ich habe nie eine spontane Zersetzung derselben bemerkt. Auch wird unser Körper durch Mineralsäuren viel leichter zersetzt als jene Azokörper. Nun könnte zwar in unserem Körper eine Seitenkette Trägerin der sauren Eigenschaften und der Zersetzlichkeit sein. Dann müsste aber doch mindestens der Phenol- oder Amidobenzolrest an Diazobenzolsulfosäure gebunden bleiben, müsste ein sulfurirter und damit in Alkalien gut löslicher Oxy- oder Amido-Azokörper übrig bleiben. Das ist aber nicht der Fall: der mit Diazobenzolsulfosäure und Ammoniak behandelte Harn zeigt am nächsten Tage fast dieselbe Farbe, wie ein mit dem gleichen Quantum Wasser und Ammoniak behandelter. Eine solche Zersetzung eines rein aromatischen Azokörpers kommt, soviel ich sehe, nicht vor — alle diese Stoffe zeichnen sich durch erhebliche Haltbarkeit aus. Viel eher denkbar ist diese Zersetzlichkeit bei einem gemischten Azokörper — es scheint mir daher wahrscheinlicher, dass es sich hier um einen solchen handelt

Der alkalische Farbstoff ist, mit Kalilauge oder Ammoniak dargestellt, durch Natronlauge offenbar grösstentheils ausfällbar. Versuche, ihn dadurch rein darzustellen, führten bisher zu keinem Resultat. Er geht von allen Lösungsmitteln nur in Anilinöl gut über, säuert man ihn mit Essigsäure an, so geht er in eine mehr rothgelbe Modification über, die von fast allen Medien gut aufgenommen wird; am geeignetsten erwies sich dazu ein Gemisch von Aether und Essigäther zu gleichen Theilen. Man kann so leicht die saure Modification in dieses Lösungsmittel überführen und daraus die alkalische wieder durch dünne Ammoniaklösung gewinnen. Durch mehrfache Wiederholung dieser Procedur erhält man so offenbar einen gereinigten Azokörper, der, mit allen Cautelen behandelt (Lichtabschluss, Kälte), sogar zeitweise am Rande des Gefässes Krystallbildung zeigte, dann aber bald unter Abscheidung von öligen Tropfen sich zersetzte.

In concentrirter Schwefelsäure lösten sich diese Producte mit rother bis rothvioletter, bald schmutzigbraun werdender Farbe.

Offenbar ist der Azokörper fast ebenso leicht oder — in alkalischer Lösung — wohl noch leichter oxydirbar, als der ursprüngliche Körper.

Als ein solches Oxydationsproduct des Azokörpers fasst Ehrlich, wohl mit Recht, den grünen Niederschlag auf (26, p. 149). „Der grüne Farbstoff ist ausserordentlich haltbar und durch eine exquisit schwere Löslichkeit ausgezeichnet, indem er von keinem der neutralen Lösungsmittel (Wasser, Alkohol, Glycerin, Aether etc.) aufgenommen wird. Er ist weiterhin ausserordentlich beständig, sowohl gegen Luft, als auch gegenüber stärker wirkenden Chemikalien, z. B. concentrirte Kalilauge. Säuren führen die Farbe in Gelbroth über, welches beim Zusatz von Alkali wieder in Grün übergeht. Es geht daraus wohl hervor, dass es sich hier um eine Farbsäure handle, die in freiem Zustande von gelbrother Farbe ist und sich mit Basen zu grüngefärbten Salzen verbindet. Auf jeden Fall dürften die geschilderten Eigenschaften des grünen Körpers, insbesondere seine Schwerlöslichkeit und seine ausserordentliche Beständigkeit eine eventuelle Untersuchung in hohem Grade erleichtern." Es gelang mir bisher auf keine Weise, einigermaassen handliche Quantitäten des Stoffes zu gewinnen. Das Wenige, was ich erhielt, zeigte obiges Verhalten, jedoch keinerlei Neigung zur Krystallisation.

Klinisches.

Es würde zu weit führen, Alles, was über die Diazoreaction an brauchbarem Material zusammengetragen ist, hier in extenso

vorzutragen. Jedoch scheint es nöthig, eine kurze, prägnante Uebersicht über das Vorkommen der Reaction hier zu bieten. Vielleicht lässt sich doch dieser oder jener Verächter der Reaction überzeugen, dass es sich hier nicht um eine von einem geistvollen Experimentator gefundene Curiosität handelt, sondern um die Constatirung eines gesetzmässig auftretenden Stoffwechselproductes vieler Krankheiten. Zum mindesten werden wir für die pathologische Auffassung dieses Stoffes neue Gesichtspunkte gewinnen und einige Einblicke in die diagnostische Verwendbarkeit der Reaction thun.

Ich betone noch einmal: normaler Harn gibt keine Diazoreaction. Unter den nicht infectiösen Krankheiten sind es nur manche Fälle von Herzkrankheiten, Thrombosen und gewisse Tumoren, die sie geben. Alle im Folgenden nicht erwähnten Krankheiten geben sie nicht.

Wenn Umikoff (117) behauptet, dass bei Säuglingen regelmässig einige Zeit vor dem Tode Diazoreaction auftritt, so ist wohl nicht zu zweifeln, dass diese Säuglinge krank waren — ich glaube aber auch nicht, dass durch Feststellung der einzelnen Krankheiten die Zahl der — im Folgenden aufgezählten — Krankheiten, die Diazoreaction geben, wesentlich würde erweitert werden.

Typhus abdominalis. Er war Ehrlich's erstes Studienobject und in der That ist die Diazoreaction zweifellos eines der constantesten Merkmale des Typhus. Rechnen wir die Statistiken von Ehrlich, Spiethoff, Brecht, Brewing, Paterson, Jer und Nissen zusammen, so erhalten wir 178 Fälle, von denen 174 die Reaction zeigten. Rivier stellt sogar 536 Fälle zusammen, unter denen 520 die Reaction gaben. Gerhardt (39) theilt mit, dass in seiner Klinik in 5 Jahren nur bei einem ausgebildeten Darmtyphoid, das durch die Obduction erwiesen wurde, die Diazoreaction vermisst wurde. Die Fehlfälle sind meist solche, die spät oder complicirt (Pneumonie) eingeliefert wurden oder Fälle von ganz leichtem Verlauf. Dass Material, das nicht speciell für diesen Zweck bearbeitet ist, eine geringere Zahl von positiven Fällen liefert, darf uns nicht Wunder nehmen. So fand Zinn (123) die Reaction in 75 % der Fälle, ich finde sie bei 156 Fällen in 135 positiv.

„Die Reaction tritt frühestens am 2. und spätestens am 6. Tage auf" (Ehrlich), sie verschwindet meist in den ersten Tagen der Remission. Sie ist nicht unbedingt an das Fieber gebunden, Gerhardt (39) fand sie bei der Hälfte seiner afebrilen Typhen. — Durch Eindichten lässt sie sich auch bei leichteren Fällen, bei schwereren meist bis zum völligen Verschwinden des Fiebers nachweisen.

Der Ehrlich'sche Befund, dass Weiber in der Regel stärkere

Reactionen geben, dürfte wohl weniger auf eine intimere Eigenheit des weiblichen Stoffwechsels als auf die usuell grössere Flüssigkeitsaufnahme der Männer zurückzuführen sein.

Complicationen (Pneumonien) lassen die Reaction oft verschwinden.

Secundäre Infectionen könnten vielleicht die Reaction intensiver machen: Wassermann fand unter drei mit Streptococcen inficirten nur zwei mit Reaction.

Recidive geben häufig excessive (Ehrlich), öfters auch keine (15 : 4) Reaction.

Diagnostisch kann man das während des Fiebers mehrere Tage lang constatirte Fehlen der Reaction gegen Typhus verwerthen — wenn keine Complication (Pneumonie, Nephritis!) besteht.

Der positive Ausfall lässt fieberhafte Gastrokatarrhe mit Sicherheit ausschliessen, ermöglicht aber keine Abgrenzung gegen tuberkulöse Processe (speciell Miliartuberkulose) und gegen Sepsis, Flecktyphus, Morbillen, Scarlatina.

Bei einem Nachfieber spricht Fehlen der Reaction nicht unbedingt gegen, positive Reaction entschieden für Recidiv.

Eine typhoide Affection, verursacht durch einen Paracolibacillus mit positiver Diazoreaction, ist veröffentlicht (49).

Typhus exanthematicus. 3 Fälle zeigten starke, lang andauernde Reaction (Fischer).

Morbilli. Auch bei Masern ist die Reaction eine fast constante Erscheinung. Rechne ich die Fälle von Brewing, Brecht, Fischer, Nissen, Rivier und meine zusammen, so erhalte ich unter 98 Fällen nur 12 negative.

Die Reaction bleibt 3—8, durchschnittlich 5 Tage, ist oft sehr stark und überdauert die höchste Höhe der Temperatur sowie das Maximum des Ausschlags stets um einige Tage.

Diagnostisch scheint sie mir weniger für die Krankheit selbst als für die Diagnose des Maserncroups in Betracht zu kommen. Wir haben mehrfach in Fällen, wo keine deutlichen Residuen des Exanthems mehr vorhanden waren, die Differentialdiagnose gegenüber Diphtherie hauptsächlich auf Grund des positiven Ausfalls der Diazoreaction gestellt — der weitere Verlauf hat uns stets Recht gegeben.

Scharlach. Bei Scharlach ist die Reaction häufiger, als man im Allgemeinen annimmt: Rechne ich die Fälle von Brewing, Nissen und noch 58 von mir zusammen, so finde ich unter 87 Fällen 30, die die Diazoreaction gaben. Ich habe sie in einer Anzahl von Fällen, in denen ich den Harn eindichtete, stets mindestens

zeitweise $^1/_2$ gefunden. Dass — doch jedenfalls mehr gelegentliche — poliklinische Untersuchungen (Seite 108) häufig ein anderes Resultat ergeben, wird nach unseren allgemeinen Bemerkungen (p. 112) Niemanden in Erstaunen setzen.

Die Reaction tritt im Gegensatz zu Masern oft erst am zweiten oder dritten Tage des Exanthems auf. Zur Differenzialdiagnose hat man wohl einwandsfreiere Symptome. Dass Varicellen und Rubeolen keine Diazoreaction geben, berichtet Nissen. Jedoch führt Rivier an, dass unter 18 Fällen von Varicellen 4 positive gefunden wurden. Und auch in Bezug auf Rubeolen scheint mir das einer Prüfung an grösserem Material zu bedürfen — wir wenigstens beobachteten einen Fall, in dem es sich höchst wahrscheinlich um Rubeolen handelte, mit excessiver Diazoreaction (XV).

Im Allgemeinen spricht eine positive Diazoreaction jedenfalls für eine acute Infectionskrankheit und gegen Urticaria, sowie gegen ein Arzneiexanthem, wobei sie nach übereinstimmenden Befunden nie vorkommt. Eine scheinbare Ausnahme würden Vergiftungen mit Naphthalinderivaten machen (cf. p. 109).

Tuberculosis pulmonum. Hier schwanken die Angaben sehr, je nach dem Material der Autoren. Wenn Petri in seinem Görbersdorfer Krankenmaterial keine einzige positive Reaction bekam, so hatte er zweifellos ein ausgezeichnetes Material für die therapeutischen Zwecke des Instituts. Bei dem gewöhnlichen Krankenhausmaterial bekommt man durchschnittlich (Beck, Ehrlich, Friedenwald, ich) in 20—30 % der Fälle positive Diazoreaction. Am häufigsten scheinen umfangreiche acute tuberkulöse Lungenaffectionen Diazoreactionen zu geben. So vermissten sie Fränkel und Troje unter 13 Fällen acuter tuberkulöser Pneumonie dauernd nur bei zwei leichten, zur Besserung neigenden (35). Eine deutliche Beziehung zum Fieber ist bei der Tuberkulose der Lungen nicht zu constatiren.

Der prognostische Werth der Reaction ist wohl von Allen, die sie häufiger nach Vorschrift gemacht haben, anerkannt. Die Thatsache, dass ich unter 100 gestorbenen Fällen 87 mit positiver Reaction fand, mag dies illustriren. Ebenso fand Rütimeyer (106) unter den letal verlaufenden Fällen 85 % mit positiver, unter den leichteren 9 % mit positiver Reaction.[1]) Die Fehlfälle

1) Anm. während der Correctur: Ich stimme somit dem praktischen Schluss, den Michaelis (D. m. W. 1899. Nr. 10) aus diesen Thatsachen zieht: Phthisiker mit positiver Diazoreaction sind von der Aufnahme in Volksheilstätten auszuschliessen, vollkommen zu.

sind meist Fälle, dicht ante exitum, die häufig keine Reaction mehr geben und mit Nephritiden complicirt — manche Formen der Nephritis scheinen der Ausscheidung unseres Stoffes ungünstig zu sein.

Für die regelmässige Bildung dieses Stoffwechselproductes scheint mir zu sprechen, dass ich bei 25 ohne Auswahl untersuchten Fällen bei 20 in irgend welcher Weise (Verdichtung) die Reaction nachweisen konnte.

Man hat versucht (77), die Reaction auf secundäre Infectionen zurückzuführen — vielleicht erhöhen sie die Intensität der Reaction, allein darauf ist sie jedenfalls nicht zurückzuführen, wie das Folgende beweisen wird.

Bei Miliartuberkulose gehört die Reaction zu den constantesten Erscheinungen.

Jez fand sie in 14, Nissen in 42 Fällen constant, ich in 17 Fällen ebenso.

Bei Tuberculosis peritonei ist Diazoreaction recht häufig und bei afebrilen Fällen nicht selten zur Differentialdiagnose gegen Lebercirrhose, dagegen nicht gegen Carcinomatosis oder Sarcomatosis peritonei (cf. p. 123) zu verwerthen. Wohl mancher Fall von suspecter Darm- und Retroperitonealaffection wird durch sie als tuberkulös erkannt werden können.

Bei sicherer Meningitis spricht Vorhandensein der Diazoreaction entschieden für ihren tuberkulösen Character.

Ueber chirurgische Tuberkulosen vergleiche man die gründliche Arbeit von Pape — interessant ist das häufige Verschwinden der Reaction nach der Operation.

Bei allen ausgedehnteren tuberkulösen Affectionen kann sie auftreten: wer sie regelmässig macht, wird dadurch nicht selten auf die Vermuthung eines solchen Processes kommen (cf. namentlich 86).

Bei Sepsis gehört die Reaction zwar nicht zu den regelmässigen, aber doch zu den häufigeren Erscheinungen. Erhebliches Zahlenmaterial ist leider nicht veröffentlicht, Brewing und Beck machen darauf aufmerksam, Rütimeyer (106) fand unter 2 Fällen einen positiv, Rivier erwähnt 22 positive Fälle, ich selbst finde sie unter 12 Fällen 7 Mal verzeichnet; 3, die sie nur bei Verdichtung zeigten, hatten Werthe von $^1/_8$—$^1/_2$.

Bei Endocarditis ulcerosa finde ich sie in der Hälfte der Fälle.

Bei Lungengangrän, Leberabscess ungefähr ebenso häufig. Ebenso können jauchende Uteruscarcinome (ich) und jauchende Magencarcinome (Rütimeyer 106) Diazoreaction geben.

Bei Pyopneumothorax finde ich sie bei 2 nicht tuberkulösen Fällen nicht, dagegen bei 7 von 8 tuberkulösen Fällen positiv.

Bei Empyem finde ich nur 2 positive Fälle, diese waren tuberkulös.

Bei diffuser eitriger Peritonitis finde ich keinen positiven Fall, bei Perityphlitis ebenfalls nicht (Beck fand einen).

Bei Erysipel fand ich die Reaction bei einem Fall, in dem sich im Anschluss an eine Verbrennung ein ausgedehntes Körpererysipel ausbildete, die Reaction sehr stark, sonst unter 122 Fällen 5 Mal.

Bei Pneumonie ist sie viel häufiger, als man anfangs annahm. Schon Georgiewsky (38) veröffentlichte einen Fall, bei dem sie sogar 6 Tage über die Entfieberung hinaus, ohne dass irgend eine Complication bestand, andauerte. Ich finde sie unter 221 eigenen und fremden Fällen 39 Mal. Von Allen gingen 37, von denen mit positiver Reaction 29 zu Grunde. Für die Prognose also scheint sie mit Vorsicht verwerthbar zu sein. Ueber den Zusammenhang der Reaction mit etwaigen secundären Infectionen oder dem Uebertritt von Bakterien ins Blut ist bisher kein entscheidendes Material veröffentlicht.

Unter 169 Fällen von Pleuritis exudativa fand ich die Reaction 22 Mal verzeichnet, unter diesen waren 6 bakteriologisch nachgewiesene Tuberkulosen, im Uebrigen gab noch in 14 Fällen Status oder Anamnese Anhalt für diese Vermuthung. Das Gleiche besagen Georgiewsky's Befunde. Eine positive Reaction scheint mir hier entschieden für den tuberkulösen Character der Affection zu sprechen, eine negative natürlich nicht entschieden dagegen. Wohl das Gleiche gilt für Pericarditis.

Bei vielen Fällen von einfacher Bronchitis fand ich die Reaction nie, interessant ist, dass sie von Senator bei Influenza, und zwar gelegentlich sehr stark, constatirt worden ist. Selten ist sie jedenfalls. Bäumler fand sie nie. (Bei 2 Influenzapneumonien fand ich sie auch positiv.) Auch Rütimeyer (107) hatte einige positive Befunde. Auch bei Intermittens ist sie inconstant vorhanden (cf. 62).

Von infectiösen Erkrankungen möchte ich noch einen Fall von Actinomycose der Lungen und der Knochen erwähnen, der positive Reaction gab. Einen gleichen Fall erwähnt Rütimeyer (107), der zugleich auf die Aehnlichkeit des Verhaltens der Reaction mit dem bei Tuberkulose in Bezug auf Unabhängigkeit vom Fieber und auf Abhängigkeit vom allgemeinen Körperverfall aufmerksam macht.

Bei einfachen Thrombosen habe ich in 2 Fällen die Reaction gefunden.

Bei Herzfehlern fand sie bereits Ehrlich 4 Mal, ich finde sie unter 167 meist complicirten Fällen 7 Mal verzeichnet — meist waren es schwerere Fälle, die Mehrzahl letal, in vielen waren auch Complicationen mit Thrombosen oder Embolien vorhanden. Einer unserer Fälle, eine Mitralstenose mit hämorrhagischen Infarcten der Lunge, gab, so lange er fieberte, dauernd starke Reaction.

Hervorgehoben sei, dass gewöhnliche Chlorosen, Anämien, Diabetes, Arthritis urica nie Diazoreaction geben.

Bei einem Falle von Anaemia perniciosa beobachtete ich sie.

Bei Leukämie scheint sie häufig vorzukommen: ich finde 7 positive fremde und eigene Fälle, daneben einige negative.

Auch bei einem Falle von malignem Lymphosarkom fand ich sie.

Das leitet uns zu den Tumoren über. So fest es steht, dass die gewöhnlichen Carcinome des Gastrointestinaltractus, dass die meisten Hirntumoren, dass Hauttumoren etc. keine Diazoreaction geben, so gibt es doch eine ganze Anzahl meist, wie mir scheint, ungewöhnlicherer Tumoren, die sie geben. In der Literatur sind vereinzelte Fälle angeführt, namentlich Ovarialtumoren (107, 62). Leider waren meine positiven Fälle, ausser dem obigen, alle ohne autoptischen Befund. In einem Falle hatten wir auf Grund des Vorhandenseins einer geringen Spitzenaffection und der positiven Diazoreaction etc. eine tuberkulöse Peritonitis diagnosticirt: die Eröffnung der Bauchhöhle zeigte kleine, flache Tumorknoten über das ganze Peritoneum verstreut. Die Autopsie wurde verweigert — ich zweifle nicht, dass der Tumor die Diazoreaction machte. Aehnliche Erfahrungen scheint Rütimeyer (106) gemacht zu haben, der allgemein erwähnt, dass „maligne" Peritonitis Diazoreaction gebe, und später über 4 Fälle von Carcinosis und einen von Sarcomatosis peritonei berichtet, die dauernd Diazoreaction gaben.

Die Diazoreaction bei Thieren.

Ueber das Auftreten der Reaction bei pathologischen Veränderungen sind mir Untersuchungen nicht bekannt. Zwecks eventueller Aufklärung der pathologischen Diazoreaction hat Lochte einige Untersuchungen gemacht.

Ich habe Harn von Rind, Schwein, Schaf, Kaninchen und Hund untersucht und fand bei den vier ersteren eine intensivere rothgelbe Verfärbung mit — bei Anwendung des Paramidoacetophenonreagens — höchstens gelbrother Färbung des Schüttelschaumes. Diese Reaction wird offenbar durch die aromatischen Bestandtheile

der Thierharne bedingt: nach mehrfachem Ausschütteln des mit Salzsäure angesäuerten Harns kommt sie nur noch blassgelb zu Stande. Dafür spricht auch, dass der einzige untersuchte Fleischfresser (Hund) sie nicht bot. Auch verhielt sie sich bezüglich ihrer Haltbarbeit und Resistenzfähigkeit gegen Mineralsäuren genau wie die Reactionen der aromatischen Oxysäuren.

Einen grünen Niederschlag, den Lochte bei Kühen beobachtet haben will, konnte ich nicht constatiren.

Nach diesem kurzen Résumé über das Vorkommen der Diazoreaction müssen wir noch eine allgemeine Frage aufwerfen, die nach der Herkunft des sie bedingenden Stoffes. Vor Allem ist hervorzuheben: es brauchte garnicht immer derselbe Stoff sie hervorzurufen. Das völlig gleichartige chemische Verhalten des Stoffes bei den verschiedenen Krankheiten scheint mir aber mindestens eine nahe Verwandtschaft der etwa differirenden Substanzen wahrscheinlich zu machen.

Man hat behauptet, es seien Stoffwechselproducte von Bakterien. Jez hat nachgewiesen, dass die betreffenden Harne eine erhöhte Toxicität zeigen. — Die Krankheiten, bei denen die Reaction vorkommt, liessen das von vornherein vermuthen. Ein Nachweis der Identität der toxischen und der die Reaction bedingenden Substanz ist jedenfalls nirgends versucht oder geliefert. Dass es sich nicht um die bekannten Toxine oder Ptomaine handelt, ist aus den chemischen Eigenschaften leicht zu beweisen. Ich habe verschiedenartige Culturen von Streptococcen, Staphylococcen, Typhus- und Tuberkelbacillen daraufhin untersucht und nie eine Reaction im Sinne Ehrlich's bekommen. Koch'sches Tuberkulin gab sie ebensowenig. Meist bekommt man gelbrothe Reactionen, offenbar in erster Linie durch die Peptone bedingt. Der Alkoholextract gab nie Reaction.

Aber vielleicht bilden sich diese Stoffe direct an der Stelle der Wirksamkeit der Bakterien im Körper: ich habe Eiter von tuberkulösen und nichttuberkulösen Abscessen, Empyemeiter (im Harn Diazoreaction +), Sputa vielfach und Extracte tuberkulöser Lungen daraufhin untersucht, stets mit dem gleichen negativen Ergebniss.

Ein positiver Befund würde uns ausserdem die Diazoreaction bei Thrombosen, bei Herzfehlern, bei Tumoren dem Verständniss nicht näher bringen.

Das Alles scheint mir die Vermuthung nahezulegen, dass der fragliche Stoff garnicht local irgendwo gebildet wird, sondern dass

er ein abnormes und relativ specifisches Zerfallsproduct des Körpereiweisses ist, das dann, meist im ganzen Körper gebildet, dem Blute zugeführt und, bei sonst intacten Nieren, leicht und relativ concentrirt ausgeschieden wird.

Die Reize, die diesen Zerfall bewirken, können dann entweder Stockungen der Circulation und damit Herabsetzungen der Oxydation (Thrombosen, Herzfehler) oder toxische (Infectionskrankheiten und Tumoren) sein.

Das stimmt auch zu unserer chemischen Feststellung, dass der Stoff der weiteren Oxydation leicht zugänglich ist und weiterhin auch gut zu der Thatsache, dass alle oben angeführten Substanzen des Harnes, die — bei entsprechender Concentration und eventuell mit stärkeren Diazolösungen — Diazoreaction geben, Zerfallsproducte des Eiweisses sind.

Das sind natürlich nur Vermuthungen, einen Beweis für meine Anschauung wird Niemand darin sehen, hoffen wir, dass die pathologische Chemie uns in Zukunft Gewissheit darüber bringt.

Zum Schluss liegt mir noch die angenehme Pflicht ob, meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath Bäumler, aufrichtigsten Dank zu sagen für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse. Seine Schätzung des klinischen Werthes der Reaction veranlasste mich, der ganzen Frage etwas näher zu treten, die Mittel unseres Laboratoriums kamen mir dabei vielfach zu Gute.

Herrn Geh. Hofrath v. Kries bin ich zu Dank verpflichtet für die Ueberlassung einer Anzahl physiologisch- und pathologisch-chemischer Präparate.

Herr Professor Edinger hat mich mit manchem chemischen Winke in liebenswürdigster Weise unterstützt, wofür ich ihm bestens danke.

Ich will nicht versäumen, die eifrige und verständnissvolle Beihülfe meines derzeitigen Protokollanten, des Herrn Herz, an den Laboratoriums- und statistischen Arbeiten dankend zu erwähnen.

Literaturverzeichniss.

Abkürzungen.

A. f. exp. P. u. Th. = Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie.
A. f. Kh. = Archiv für Kinderheilkunde.
B. d. d. ch. G. = Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
B. kl. Wschr. = Berliner klinische Wochenschrift.
Br. M. J. = British Medical Journal.
B. m. and s. J. = Boston medical and surgical Journal.
Cbl. f. i. M. = Centralblatt für innere Medicin.
Cbl. f. kl. M. = „ „ klinische „
Ch.-A. = Charité-Annalen.
Corrbl. f. Schw. Ae. = Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte.

D. m. Wschr. = Deutsche medicinische Wochenschrift.
Jb. ges. M. = Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte der gesammten Medicin (Virchow).
Jq. f. Kh. = Jahrbuch für Kinderheilkunde.
I.-D. = Inaugural-Dissertation.
M. Jb. = Malys Jahresberichte für Thierchemie.
M. m. Wschr. = Münchener medicinische Wochenschrift.
N.-Y. M. J. = New-York Medical Journal.
Ph. C. h. = Pharmaceutische Centralhalle.
Ph. m. N. = Philadelphia Medical News.
Schm. Jb. = Schmidt's Jahrbücher.
Th. M.-H. = Therapeutische Monatshefte.
W. m. Bl. = Wiener medicinische Blätter.
W. kl. Wschr. = Wiener klinische Wochenschrift.
W. m. Wschr. = Wiener medicinische Wochenschrift.
Z. f. anal. Ch. = Zeitschrift für analytische Chemie.
Z. f. kl. M. = Zeitschrift für klinische Medicin.

1. Aaser, Om Diazoreactionen. Fidskrift f. d. Norske Laegefor, Christiania 1897. Bd. XVII. p. 263 ff.
2. Agello, Centralblatt für innere Medicin 1891.
3. Anchisi, De la diazoréaction de l'urine. Gaz. degli Osped. 1888. No. 79. (Cit. nach M. 76.)
4. Altschul, J., Nach Autoren benannte Reactionen u. Reagentien. Ph. C. h. 1896 u. 97. 28 u. 29 resp. 35—37.
5. Attehote, Dietskoïe bolnitzy Sv. Olgni 1895. No. 190.
6. Bagnacci, Contributione allo studio della reacione diazobenzoica di Ehrlich. Bulletin de la Société des sciences médicales de Sienne. 1888. p. 286 ff. (Cit. nach 70.)
7. Barber, J. P., Der diagnostische Werth der D.-R. und der Widal'schen Probe bei Abdominaltyphus. N.-Y. M. J. 1898. 16. IV. (ref. in M. m. W. 1898. p. 698).
8. Bäumler, Ch., Ueber die Influenza. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1890. Wien.
9. Beck, Ueber die prognostische Bedeutung der D.-R. bei Phthisikern. Ch.-A. XIX. 1894. p. 583.
10. Beilstein, F., Handbuch der organischen Chemie. II. Aufl. 1890.
11. Benedikt, A. L., The treatment of typhoid fever by intestinal asepsis. B. m. and s. J. CXXXIII. 1895. 9. p. 205.
12. Beyer, C. und Claisen, L., Ein Beitrag zur Kenntniss der gemischten Azoverbindungen. B. d. d. ch. G. Bd. XXI. p. 1697.
13. Bolley und Birnbaum's Handbuch der chemischen Technologie. 1880 bis 83. V. 2 u. 3.
14. Brecht, Max, Die diagnostische Bedeutung der D.-R. I.-D. Berlin 1883.
15. Brehmer, Das Verhalten des Urins Schwindsüchtiger. I.-D. Leipzig 1884.
16. Brewing, F., Ueber die D.-R. Z. f. kl. M. X. 1886. p. 561.
17. Buchner, Georg, Erfahrungen auf dem Gebiete der Harnuntersuchungen und Bericht über die Fortschritte der Harnanalyse im Jahre 1897. M. m. W. 1898. Nr. 24. p. 749.
18. Cnopf, R. Ph., Diazoreaction bei Lungenphthise. I.-D. Würzburg 1887. (Druckort Nürnberg.)
19. Curtius, Th., Die Diazoverbindungen der Fettreihe. Hab. schr. München. Straub. 1886.
20. Cuttler, B. m. and s. J. CXXI. 26. VII. 1889. Bef. in Schm. Jb. 1890. 228.
21. Dohrendorff, E., Diagnostische und prognostische Bedeutung der D.-R. I.-D. Göttingen 1884.
22. Dolgoff, Joujno Rous. Med. Gaz. 1896. No. 19 (cit. nach 103).
23. Dranizin, citirt nach Kissel. 57.
24. Eduards, Arthur A., Ehrlich's test of the urine in typhoid fever. Ph. m. N. LX. 14. p. 365.
25. Ehrlich, Paul, Ueber eine neue Harnprobe. Z. f. kl. M. 5. 1882. p. 285.
26. Ehrlich, Paul, Ueber eine neue Harnprobe. Ch.-A. 8. 1883. p. 140.
27. Ehrlich, Paul, Einige Worte über die D.-R. D. m. Wschr. 1883. Nr. 38.

28. Ehrlich, Paul, Ueber die Sulfodiazobenzolreaction. Vortrag. D. m. W. 1884. Nr. 27. (Discussion in gleicher Nummer p. 430.)
29. Ehrlich, Paul, Nachträgliche Bemerkungen zur D.-R. Ch.-A. XI. 1886. p. 139 ff.
30. Ehrlich, Paul, Sulfodiazobenzol, ein Reagens auf Bilirubin. Cbl. f. kl. M. 1883. Nr. 43. p. 721.
31. Escherich, Zur diagnostischen Bedeutung d. D.-R. D. m. Wschr. 1883. Nr. 43.
32. Feer, Auftreten der Diazoreaction im Harn. Jb. f. Kh. Bd XXXIII. 1892.
33. Fischer, Bruno, Die D.-R. bei Pneumonie, Morbillen u. Typhusexanthematicus. I.-D. Berlin 1883.
34. Fischer, O. und Hepp, E., Ueber einige Pyrrolabkömmlinge. B. d. d. ch. G. XIX. p. 2251.
35. Fränkel, A. und Troje, G., Ueber die pneumonische Form der acuten Lungentuberculose. Z. f. kl. M. Bd. XXIV. p. 30 ff.
36. Fränkel, A., Ueber die Bedeutung der Mischinfection bei Tuberkulose. B. kl. W. 1898. Nr. 16. p. 345 f.
37. Friedenwald, J., Die Diazoreaction von Ehrlich. N.-Y. M. J. LVIII. Nr. 26. p. 745.
38. Georgiewski, J., Die neue Harnprobe Ehrlich's. D. m. Wschr. 1883. Nr. 48. p. 701.
39. Gerhardt, Karl, Ueber fieberlos verlaufende Darmtyphen. Ch.-A. 1891. XVI. p. 208.
40. Germain-Seé, De la phthise bacillaire des poumons. Paris 1884.
41. Gluzinski, Eine neue Reaction auf Gallenfarbstoffe. W. kl. Wschr. 1897. Nr. 52.
42. Goldschmidt, Ueber den diagnostischen Werth der D.-R. M. m. W. 33. 1886. Nr. 35.
43 Greene, Récente progrès dans le diagnostik différentiel de la fièvre typhoide. Méd. record. 14. XI. 96 (cit. nach 103).
44. Griess, P., Ueber Metadiamidobenzol als Reagens für salpetrige Säure. B. d. d. ch. G. XI. 1878. p. 624.
45. Griess, P., Ueber den Nachweis kleiner Mengen salpetriger Säure. Z. f. anal. Chemie. 18. p. 587.
46. Grove, Practitioner März 1894 (cit. nach 103).
47. Gutmann, F., Die Influenzaepidemie des Winters 1891/92. M. m. W. 1892.
48. Grundies, Mittheilungen über D.-R. bei Phthisis pulmonum. Z. f. kl. M. 1884. p. 364.
49. Gwyn, N. B., Typhoide Infect., verursacht durch einen Paracolonbacillus. Bull. of the John Hopkins Hospital. März 1898 (ref. M. m. W. 1898. p. 672).
50. Henriques, Robert u. Hinski, M., Zur Darstellung d. Nitrosonaphthole. B. d. d. ch. G. XVIII. p. 104.
51. Hinsberg, O. und Treupel, G., Ueber die physiologische Wirkung des P.-Amidophenols und einiger Derivate desselben. A. f. exper. Path. u. Th. XXXIII. 1898.
52. Ilosvay, L., Ueber den Nachweis der salpetrigen Säure. Bulletin de la société chimique de Paris. (3 sér.) 2, 347.
53a. Jaksch, R. von, Klinische Diagnostik. Wien und Leipzig 1896.
53b. Jaksch, R. von, Kurze Bemerkungen. Prager medicin. Wochenschr. 16. 1891. p. 94 u. 95.
54. Jez, V., Ueber die Diazoreaction und über die prognostische Bedeutung derselben bei Typhus abdominalis. W. m. Wschr. 1896. Nr. 52.
55. Jolles, A., Ueber den Nachweis von Gallenfarbstoffen im Harn. Z. f. ph. Ch. 18. 1894. p. 545.
56. Jolles, A., Ueber den Nachweis von Gallenfarbstoffen im Harne. Vortrag. Ref. W. kl. Wschr. 1898. Nr. 13. p. 331.
57. Kissel, A., Ueber die Ehrlich'sche Reaction bei Kindern. A. f. Kh. 1898. XXV. p. 73.
58. Klingel, J., Ueber das Paramidoacetophenon. B. d. d. ch. G. 18. p. 2688.
59. Korach, S. (Hamburg), Penzoldt's neue Zuckerreaction. Cbl. f. kl. M. 1883. Nr. 23. p. 417.
60. Korthin, Ueber die D.-R. Medical News 1893. No. 21. Ref. in Cbl. f. i. M. 15. 1894. p. 218.

61. Krohiewicz, A. und Batko, Eine sehr empfindliche Reaction auf Gallenfarbstoff im Harne als Modification der Ehrlich'schen Methode mit Diazobenzolsulfosäure. W. kl. Wschr. 1898. Nr. 8.
62. Krohiewicz, A., Krakau, Zur Ehrlich'schen D.-R. im Harne. W. kl. W. 1898. Nr. 29. Ref. in M. m. Wschr. 1898. p. 1012 u. B. kl. Wschr. 1898. p. 963.
63. Krukenberg, Chemische Untersuchungen. 1886 (cit. nach 81).
64. Lapsshin, Wratschebnije Sapisti 1896. No. 3 (cit. nach 57).
65. Leichtenstern, Ueber Cystitis und Harnblasengeschwülste bei Arbeitern in Farbwerken. Vortrag im ärztlichen Vereine in Köln. Referirt in M. m. W. 1898. p. 1453.
66. Liebermann, G., Zur Kenntniss der Azonaphtholfarbstoffe. B. d. d. ch. G. Bd. XVI. II. p. 2858.
67. Lochte, Zur Kenntniss der Ehrlich'schen Diazoreaction. Vortrag im ärztlichen Verein Hamburg. Ref. in M. m. Wschr. 1897. Nr. 30.
68. Lövinson, Emil, Ueber die Ehrlich'sche D.-R. insbesondere bei Lungenphthise. I.-D. Berlin 1883.
69. Löwi, Ueber das Auftreten der rothen Diazoreaction Ehrlich's bei Krankheiten. Pract. Arzt. 11. Juni 1888.
70. Lunge, P., Ueber den Nachweis kleiner Mengen salpetr. Säure. Zschr. f. angew. Chemie. 1889. p. 666.
71. Luzzatta, Rivista clinica 1890. (In Rev. veneta di sc. méd. Venezia 1891) cit. nach 103.
72. Meldola, Raphael, Ueber eine neue Prüfungsmethode auf salpetrige Säure. B. d. d. ch. G XVII. p. 257.
73. Melenfeld, Ueber die Bedeutung der Ehrlich'schen Reaction in diagnostischer und prognostischer Beziehung. Wratsch. 1886. p. 148 (cit. bei Kissel.)
74. Meyer, Victor, Zur Kenntniss der gemischten Azoverbindungen. B. d. d. ch. G. 9. 1. p. 385. 1876.
75. Meyer, Victor, Einführung stickstoffhaltig. Radicale in Fettkörper. B. d. d. ch. G. 10. 2. 1877. p. 2075.
76. Meyer, Victor, Ueber die Constitution der gemischten Azoverbindungen. B. d. d. ch. G. XXI. p. 11.
77. Michaelis, M. u. Meyer, F., Bakterienbefunde im Blute von Phthisikern. Ch.-A. XXII. 1897.
78. Mosse, Max, Ueber das Verhalten des Orthoforms im Organismus. D. m. Wschr. 1898. p. 406 f.
79. Müller, Fr., Ueber Acetphenetidin. Th. M.-H. 1888. p. 355.
80. Munson, L. and Oertel, Horst, The cause of Ehrlich's D.-R., with a discussion of its diagnostic and clinical significance. N.-Y. M. J. 57. 127. 1893.
81. Neubauer und Vogel, Analyse des Harns. Wiesbaden 1890.
82. Nietzki, Rudolf, Chemie der organischen Farbstoffe. Berlin 1897.
83. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels.
84. Nickel, E., Die Farbenreactionen der Kohlenstoffverbindungen. I.-D. Berlin 1888.
85. Nissen, Diagnostische und prognostische Bedeutung der D.-R. A. f. Kh. XVIII. 310.
86. Nissen, Ueber die D.-R. und ihre diagnostische und prognostische Bedeutung am Krankenbette des Kindes. Jb. f. Kh. XXXVIII. p. 145.
87. Nothnagel, Specielle Pathologie und Therapie. Wien 1896—98 (soweit erschienen).
88. Oliva, Rivista clinica Marzo. 1885 (cit. nach 103).
89. Oppenheim, Ueber die gelbe D.-R. Berlin 1885. I. D.
90. Pape, Ueber die Bedeutung der D.-R. bei chirurgischen Affectionen. I.-D. Freiburg.
91. Paterson, H. J., Note on the value of Ehrlich's reaction in the diagnosis of enteric fever. Barth. Hosp. Rep. XXXII (ref. in Jb. ges. Med. 32. 1898).
92. Penzoldt, F., Ueber den diagnostischen Werth der Harnreaction mit Diazobenzolsulfosäure und über deren Anwendung zum Nachweis von Traubenzucker. B. kl. Wschr. 1883. p. 201. Nr. 14 (ref. in Z. f. anal. Ch. 22. p. 466).
93. Penzoldt, F., Weiteres über den diagnostischen Werth der sogenannten D.-R. B. kl. Wschr. 1883. p. 755.

94. Penzoldt, F. und Fischer, E., Neue Reaction auf Aldehyde. B. d. d. ch. G. 16. 1883. p. 657.
95. Petri, Das Verhalten des Harns Schwindsüchtiger gegen Diazobenzolsulfosäure. Z. f. kl. M. VI. p. 472.
96. Petri, Zum Verhalten der Aldehyde, des Traubenzuckers, der Peptone, der Eiweisskörper und des Acetons gegen Diazobenzolsulfosäure. Z. f. ph. Ch. 8. p. 291. 1883/84.
97. Petri, Diazobenzolsulfosäure als Reagens in der klinischen Chemie. Z. f. kl. M. VII. 1884. p. 500.
98. Petri und Münzer, H., Ueber Benzoazocetone. B. d. d. ch. G. Bd. XVII. p. 1926.
99. Richter, Organische Chemie. VIII. Aufl. 1898.
100. Richter, Ueber den Befund von salpetriger Säure im frischen Harn. Fortschritte der Medicin. 1895. p. 478.
101. Riegler, E., Eine sehr empfindliche Reaction auf Nitrite. Z. f. anal. Ch. 1897. 36. p. 377.
102. Riegler, E., Eine neue Reaction auf Harnsäure. W. m. Bl. 1897. Nr. 26.
103. Rivier, Philippe, De la diazoréaction de Ehrlich. Paris. Steinheil. 1898.
104. Rosin, H., Eine sehr empfindliche Probe für den Nachweis von Gallenfarbstoff im Harn. B. kl. Wschr. 1893. Nr. 5.
105. Rosin, H., Ueber den Nachweis von Gallenfarbstoff im Harn. W. kl. Wschr. 1898. Nr. 11.
106. Rütimeyer, L., Ueber den klinischen Werth der Diazoreaction. Corr.bl. f. Schw. Ae. XX. 1890. p. 186.
107. Rütimeyer, L., Zur klinischen Bedeutung der D.-R. Corr.bl. f. Schw. Ae. XX. p. 306. (Ref. in Schm. Jb. 1890. 228. p. 277.)
108. Seitz, C., Ueber Scharlach. M. m. W. 1898. Nr. 3. p. 76.
109. Senator, Ueber die Influenzaepidemie. B. kl. Wschr. 1890. p. 207.
110. Simon, Charles, E. John Hopkin Hospital Bulletin. I. 8. p. 93. 1890.
111. Späth, E., Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns. Leipzig 1897.
112. Spiethoff, Heinrich, Ueber Ehrlich's D.-R. Ein Beitrag zur Chemie des Urins. Berlin 1884. I.-D.
113. Strube, G., Klinisches und Anatomisches über einen Fall von acutem Rotz beim Menschen. Ch.-A. 1897. XXII. p. 213 ff.
114. Taylor, Ueber Ehrlich's D.-R. 1884 (ref. in Schm. Jb. 1890).
115. Tessari, T., Die rothe Diazobenzolreaction. Rivista veneta di science mediche. 1893. Dicembre. Ref. in M. Jb. f. Th. ch. 24. 1895. p. 636. Uebersetzt in Jahrbücher f. Kh. XXVIII.
116. Thompson, Gilman, The clinical value of the Widal test for enteric fever. Br. M. J. 1897. Dec. 18. p. 1775.
117. Umikoff, Narsess, Die D.-R. im Harne der Säuglinge. Jb. f. Kh. Bd. 44. p. 335 f. Bd. 46. p. 20 ff.
118. Urban, K., Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus und die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik. W. m. Wschr. 1897. Nr. 31.
119. Warthin, A. S., Additional Notes on the D.-R. Medical News. 1893. p. 569.
120. Wassermann, A., Beitrag zur Lehre von Typhus abdominalis. Ch.-A. XIX. 1894. p. 546 f.
121. Wyssokowitsch: Mittheilungen aus Dr. Brehmer's Heilanstalt f. Lungenkranke in Görbersdorf. Wiesbaden 1889.
122. Zaniboni, R., Die Diazobenzolreaction im Urin. Gaz. degl. ospedali e delle cliniche. 1894. No. 36 (ref. in M. Jb. f. Th. ch. 24. 1895. p. 635).
123. Zinn, W., Die Typhusfälle des städtischen Krankenhauses zu Nürnberg in den Jahren 1890—94. D. m. Wschr. 1895. p. 485 u. 515.

III.

Ueber die Ausscheidung des Methylenblaus durch die Nieren.

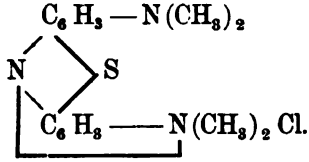
Von

Friedrich Müller,

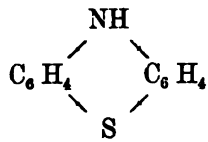
approb. Arzt in Freiburg i. B.

(Mit 3 Curven.)

Das Methylenblau, seiner Constitution nach als Tetramethyldiamidothiodiphenylaminchlorid



bezeichnet, hat als Muttersubstanz das Thiodiphenylamin,



welches mit dem Phenoxazin, der Muttersubstanz der Oxazinfarbstoffe sehr nahe verwandt ist.

Durch Reduction verwandelt sich das Methylenblau sehr leicht in das in Wasser sich farblos lösende Leukomethylenblau und zwar geschieht dies durch Addition von Wasserstoff.

In die Medicin wurde dieser Farbstoff durch Ehrlich eingeführt; er findet hier namentlich Verwendung in der Diagnostik zur Färbung von Mikroorganismen, wird jedoch auch therapeutisch bei Malaria, Neuralgien, Carcinom und verschiedenen anderen Krankheiten angewandt.

In der vorliegenden Arbeit soll namentlich auf die Färbekraft des Methylenblaus Rücksicht genommen werden und zwar auf die Art der Färbung des Urins nach Einnahme desselben.

Es ist zu untersuchen, wie sich diejenigen Punkte, welche für die Art der Ausscheidung des Farbstoffes wesentlich sind, nämlich der Zeitpunkt der erstmaligen Ausscheidung nach innerlicher oder subcutaner Einverleibung des Methylenblaus in den Organismus, die Schwankungen in der Stärke sowie die Dauer der Ausscheidung sowohl bei normalen als bei erkrankten Nieren verhalten. Um diese Verhältnisse beurtheilen zu können, muss man jedoch die Natur der Ausscheidungsproducte des Methylenblaus einigermaassen kennen, — es wird nämlich dieser Farbstoff in Form dreier verschiedener Substanzen ausgeschieden — weshalb wir eine Betrachtung der Eigenschaften dieser Ausscheidungsprodukte der genaueren Schilderung der Ausscheidung des Methylenblaus bei normalen und erkrankten Nieren vorausschicken wollen.

I. Die Ausscheidungsproducte des Methylenblaus im Harn.

Nach der Einnahme des Farbstoffes bemerkt man, dass der Harn nach Verlauf einer bestimmten Zeit sich färbt, zunächst grün, dann mehr blaugrün, manchmal sogar schliesslich rein blau, dass die Intensität der Färbung bald einen Höhepunkt erreicht, dass sich hieran eine Abnahme, dann wieder ein Anstieg der Intensität der Ausscheidung anschliesst, was sich mehrmals wiederholen kann, schliesslich aber die Färbung des Harns durch die Ausscheidungsproducte immer schwächer wird, wobei die grüne Nuance in den Vordergrund tritt, bis schliesslich der Harn wieder seine normale Farbe erlangt.

Lässt man solchen Methylenblauharn (M.-Harn) an der Luft stehen, so bemerkt man folgendes.

Allmählich entfärbt sich derselbe und zwar von unten nach oben, d. h. das Methylenblau wird zuerst da reducirt, wo der Sauerstoff der Luft der Reduction am wenigsten entgegenwirken kann, während der M.-Harn an der Oberfläche am längsten gefärbt bleibt, weil hier der Sauerstoff der Luft direct entgegenwirkt; schliesslich wird er aber auch hier entfärbt. Die einzelnen Schichten des Harns werden jedoch nicht in gleicher Weise reducirt; bisweilen beobachtet man allerdings, dass alle Schichten in ihren einzelnen Theilchen gleich gefärbt sind, dass bei scharfer Abgrenzung der nicht reducirten und der reducirten Harnsäule die Trennungsschicht horizontal ist; in vielen Fällen dagegen entfärben sich die Partien am Rand rascher als in der Mitte, sodass von der Oberfläche ein nach unten immer spitzer werdender Zapfen herunter-

hängt, der allmählich immer kürzer wird und schliesslich verschwindet.

Es liegt nahe zu glauben, dass die Reduction des Farbstoffes mit der ammoniakalischen Gährung des Harns zusammenhängt, weil bei Beginn der Reduction jedesmal eine deutliche durch Bakterien hervorgerufene Trübung sich entwickelt. Es scheint diese Auffassung jedoch deshalb nicht richtig zu sein, weil die Reaction des Harns sauer bleibt, und ein von dem oberen Rand des Reagensgläschens, das mit einem Wattebausch geschlossen wird, in die mit Luft gefüllte obere Partie desselben herabhängender rother Lakmusstreifen sich durch etwa entstehendes Ammoniak nicht bläut. Schliesslich fehlt der Erreger der ammoniakalischen Gährung der Mikrococcus ureae, indem die Trübung hervorgerufen wird durch einen ziemlich kurzen, mässig dicken, etwa doppelt so langen als breiten, an den Enden abgerundeten Bacillus, der Gelatine rasch verflüssigt, auf Glycerinagar ziemlich gut, besser noch auf Blutserum wächst, indem er einen saftig glänzenden Belag von weisser Farbe bildet, und sich nach Gram nicht färbt.

Vielleicht ist dies der Bacillus ureae Leube.[1]) Er war stets in Reincultur vorhanden. Dem Urin fehlt ausserdem der für die ammoniakalische Gährung typische urinöse Geruch.

Dass die Bacterien die Reduction bewirken, geht daraus hervor, dass man dieselbe hemmen, ja verhindern kann, wenn man den Harn in einem sterilisirten Reagensgläschens auffängt und dieses mit einem Wattebausch verschliesst; erhitzt man ihn dann noch bis zum Kochen, so wird er überhaupt nicht mehr reducirt; andererseits tritt die Reduction rasch ein, wenn man etwas reducirten Urin zu frischem M.-Harn zusetzt.

Dieses reducirte Methylenblau ist eine recht labile Verbindung, denn wenn man den reducirten M.-Harn im Reagensgläschen etwas schüttelt oder in ein anderes Reagensgläschen giesst, tritt durch die Berührung mit dem Sauerstoff der Luft sofort wieder vollständige Oxydation ein; diese Eigenschaft verliert indessen das reducirte Methylenblau, wenn man reducirtem M.-Harn einige Tropfen Essigsäure zusetzt; um wieder Blaufärbung zu erhalten, muss man den auf diese Weise behandelten Harn kochen. Es ist diese Fähigkeit des oxydirt ausgeschiedenen Farbstoffes, sich in die Reductionsstufe umzuwandeln, insofern von praktischer Wichtigkeit, als die Reduction schon in der Blase stattfinden kann, nämlich bei

1) Vierordt, IV. Auflage 1894. S. 402.

Cystitis. Sonst fällt ihr zumal bei der vorliegenden Arbeit keine weitere Bedeutung zu.

Von grösserer Bedeutung sind für die vorliegende Arbeit zwei chromogene Substanzen, jedenfalls Reductionstufen des Methylenblaus, die man leicht sichtbar machen kann; sie werden im Harn unabhängig von einander ausgeschieden. Zur Vermuthung derartiger Substanzen konnte man schon durch Ehrlich's Entdeckung kommen, welcher fand, dass nach Einnehmen von Methylenblau bei Patienten, die zur Section kamen, die einen Organe blau gefärbt waren, während die anderen ungefärbt blieben.

Voisier und Hauser[1]) waren es, denen der Nachweis einer chromogenen Substanz nach subcutaner Einspritzung von Methylenblau gelang, indem sie den M.-Harn mit Essigsäure kochten; statt Essigsäure verwandte ich oftmals Milchsäure. Der Harn wird durch diese Manipulation dunkler gefärbt und bekommt, wenn er schon eine grüne Farbe hat, eine ausgesprochen blaue Nuance. Hat er kurze Zeit nach der Einnahme des Methylenblaus noch seine Eigenfarbe, so kann er durch Kochen mit Essigsäure schon intensiv blau werden.

Achard und Castaigne,[2]) welche diese chromogene Substanz genauer untersuchten, geben an, dass sie in Chloroform unlöslich sei und sich hierdurch von dem ausgeschiedenen Methylenblau leicht trennen lasse; auch soll die Ausscheidung dieser chromogenen Substanz, die sich beim Kochen mit Essigsäure „grün" färbe, unabhängig sein von der des Methylenblaus d. h. des als Oxydationsstufe ausgeschiedenen Theiles des eingenommenen Methylenblaus, und man soll aus der Verschiedenheit der Ausscheidung beider Körper auf bestimmte Erkrankungen der Niere schliessen können.

Meine diesbezüglichen Erfahrungen stimmen nicht vollständig mit denen der französischen Autoren überein.

Ich fand nämlich zunächst, dass nicht eine, sondern zwei chromogene Substanzen ausgeschieden werden, die eine ist die von den französischen Autoren gefundene, die andere wird durch Kochen des Harns ohne Säurezusatz sichtbar. Es können beide Substanzen oder nur eine von beiden im Harn nachweisbar sein, je nachdem sich der Harn beim Kochen schon blau verfärbt und nach Zusatz von Essigsäure noch dunkler wird, oder sich beim Kochen verfärbt, ohne nach Zusatz von Essigsäure dunkler zu werden oder endlich

1) Semaine médicale 1897. Nr. 30.
2) Ebenda.

je nachdem er sich beim Kochen nicht verfärbt, dagegen nach Zusatz von Essigsäure und Kochen die blaue Nuance bekommt.

Meine zweite von den Angaben Achard's und Castaigne's abweichende Beobachtung besteht darin, dass sich die chromogene Substanz nach dem Kochen mit Essigsäure durchaus nicht grün färbt, sondern blau, ja, es wird der Harn öfters genau so gefärbt wie eine entsprechende Methylenblaulösung besonders bei einer Intensität der Färbung von 1 : 70000 bis 1 : 100000. Bisweilen beobachtete ich, dass beim Kochen des M.-Harns nach Zusatz von Essigsäure die Färbung hinter derjenigen, welche ich beim Kochen ohne Essigsäure erhielt, zurückblieb und dass erst allmählich durch Nachdunkeln der Harn die gleiche Intensität der Färbung annahm.

Zum leichteren Verständniss der folgenden Ausführungen wollen wir für die verschiedenen Ausscheidungsproducte des Methylenblaus folgende Bezeichnungen einführen:

Das in Substanz eingenommene oder subcutan eingespritzte Methylenblau . . . . . M

Das aus M durch Reduction entstehende Leukoproduct = Leukomethylenblau L

Das als Oxydationsstufe ausgeschiedene Methylenblau, das den Harn grün bis blaugrün färbt . . . . . $M\alpha$

Das unter dem Einfluss von Bacterien aus $M\alpha$ entstehende Leukoproduct (im stehenden Urin, bei Cystitis schon in der Blase gebildet) . . . . . $L\alpha$

Die durch Kochen nachweisbare chromogene Substanz . . . . . $L\beta$

Das durch Kochen aus $L\beta$ entstehende Oxydationsproduct . . . . . $M\beta$

Die durch Kochen des M.-Harns mit Essigsäure nachweisbare chromogene Substanz . . . . . $L\gamma$

Das hierdurch entstehende Oxydationsproduct . . . . $M\gamma$

Besondere Bemerkungen über $M\alpha$.

1. Nach meinen Erfahrungen ist $M\alpha$ ein blauer Farbstoff. Horsley nimmt nicht nur an, dass die Eigenfarbe von $M\alpha$ grün ist, sondern er zweifelt sogar daran, ob $M\alpha$ überhaupt aus dem eingenommenen oder subcutan injicirten M hervorgeht. Ich glaube, dass zu dem letzteren Zweifel keine Veranlassung vorliegt, da normal niemals Blaufärbung des Harns auftritt und der Farbstoff regelmässig nach Einnehmen von M im Harn auftritt. Selbst wenn Ehrlich bei Phos-

phorvergiftung Grünfärbung des Harns beobachtet hat, so kann diese Thatsache doch wohl kaum daran Bedenken hervorrufen, dass das regelmässig eine bestimmte Zeit nach der Einnahme oder Injection von M auftretende Mα ein Umwandlungsproduct des ersteren sei. Ausserdem ist aber sehr oft die Eigenfarbe des Harns garnicht grün, sondern blaugrün, ja bisweilen blau. Aber auch ohne diese Thatsache würde Folgendes für die blaue Eigenfarbe von Mα sprechen:

a) Beim Filtriren von M-Harn wird das Filter stets blau gefärbt.
b) Ein beim Erkalten concentrirten Urins entstehender Niederschlag ist stets blau gefärbt.
c) Beim Ausfällen der Harnfarbstoffe mit basischem Bleiacetat wird die Blaufärbung des Harns um so deutlicher, je vollständiger die Harnfarbstoffe ausgefällt werden.
d) Cloroform extrahirt aus M-Urin stets blauen Farbstoff.

Die Annahme, dass die grüne Farbe durch eine Mischung des Methylenblaus mit dem gelben Urin bedingt werde, dürfte demnach nicht leicht als falsch zu erweisen sein. Daher ist es leicht erklärlich, dass es Horsley nicht gelang das „Methylengrün" in Methylenblau überzuführen, welches er in dem M-Harn, den er wahrscheinlich zur Oxydation benützte, schon vor sich hatte.[1]) Wie sehr aber eine Methylenblaulösung durch Harnfarbstoffe in ihrer Farbe verändert wird, kann man leicht sehen, wenn man einer mittelstarken M-Lösung Harne von verschiedener Concentration zusetzt. Es entstehen dadurch zahlreiche Nuancen in denen bald das Blau, bald das Grün vorherrscht; concentrirte Harne bekommen, wenn die Methylenblaulösung, die man zusetzt, etwa die gleiche Intensität der Färbung besitzt, eine moosgrüne Farbe, welche ich bei Versuchen manchmal beobachtete.

2. Ein sehr wesentlicher Unterschied zwischen M und Mα besteht darin, dass M in Chloroform unlöslich, Mα dagegen löslich ist. Um mir eine Anschauung darüber zu verschaffen, worauf die Löslichkeit Mα's in Chloroform beruhen mag, suchte ich M in eine in Chloroform lösliche Form überzuführen und es gelang mir dies, indem ich einer wässerigen M-Lösung im Reagensgläschen etwas Carbol zusetzte, worauf sich alles M mit Chloroform blau extrahiren liess; bei Zusatz von Natronlauge bildet sich ein violettrothes Chloroformextract. Sonst fand ich nur noch, dass die Substanz, welche die Löslichkeit von Mα in Chloroform bedingt, normal stets im Harn vorhanden ist, indem man nach Zusatz einer wässerigen

1) cfr. Münch. med. Wochenschrift 1897. S. 521.

M-Lösung zum Harn einen gefärbten Körper erhält, der sich mit Chloroform zum Theil extrahiren lässt und sich sonst verhält wie Mα, was ein weiterer Beweis dafür ist, dass Mα aus M hervorgeht.

Dieser Körper selbst ist jedoch bis jetzt unbekannt, befindet sich indessen nicht unter den mit basischem Bleiacetat ausfällbaren Substanzen.

3. Durch Zusatz einiger ccm Carbol und Chloroform zu Mα-Urin lässt sich Mα vollständig extrahiren ebenso wie die chromogenen Substanzen, indem die über dem Extract stehende Harnsäule durch Kochen mit und ohne Essigsäure keine Blaufärbung mehr annimmt. Setzt man ausser Carbol und Chloroform einige ccm Ammoniummolybdat zu, so fällt im Laufe von einigen Stunden Mα in Form einer körnigen Masse zu Boden. Zu dieser Reaction kam ich dadurch, dass ich bei den Versuchen, M aus einer wässerigen M-Lösung auszufällen, fand, dass nach Zusatz von Carbol und Ammoniummolybdat und Extraction mit Chloroform M sofort in Pulverform zu Boden sank.

Besondere Bemerkungen über Lβ und Lγ.

Da Lβ und Lγ regelmässig nach Einnahme von M im Harn auftreten und sich die beiden Substanzen theils durch Kochen ohne Zusatz, theils mit Zusatz von Essigsäure in eine blaue Oxydationsstufe überführen lassen, so ist der Schluss berechtigt, dass Lβ und Lγ aus M hervorgehen.

Achard und Castaigne geben an, die chromogene Substanz sei unlöslich in Chloroform und dadurch leicht von Mα zu trennen.

Bei meinen Untersuchungen über Lβ und Lγ fand ich ebenfalls, dass nach Ausschütteln von Mα-Harn mit Chloroform durch Kochen mit oder ohne Essigsäure die chromogenen Substanzen in den extrahirten Harn noch nachweisbar waren, jedoch möchte ich dies nicht ohne Weiteres für einen Beweis für die Unlöslichkeit dieser Substanzen in Chloroform halten ebenso wie es sehr schwierig sein dürfte, auf Grund dieser Eigenschaft Mα von Lβ und Lγ zu trennen. Denn einerseits kann man aus Mα-Harn mit Chloroform niemals alles Mα sondern immer nur einen der Intensität der Färbung des M-Harns entsprechenden Theil extrahiren, weshalb eine vollständige Trennung Mα's von Lβ und Lγ nicht möglich ist, andererseits aber weist diese Thatsache darauf hin, dass das Gleiche wahrscheinlich mit Lβ und Lγ der Fall sein wird. Wenn daher Achard und Castaigne ihre chromogene Substanz von Mα isolirt haben, so müssen sie dazu eine andere Methode gefunden haben.

Dass Lβ und Lγ durch Zusatz von Chloroform und Carbol aus M-Harn in Lösung extrahirt werden, ist oben erwähnt.

Die im Aetherextract nach Ehrlich's Angabe nachweisbare Menge von Leukomethylenblau, welche auf Zusatz von Eisenchlorid sichtbar wird, entspricht nicht der Menge von Lβ und Lγ, die oft Mα um das Dreifache übertreffen.

Die Ergebnisse der vorhergehenden Untersuchung können wir kurz folgendermaassen zusammenfassen:

1. Nach Einnahme von M werden im Harn eine gefärbte Substanz Mα und zwei chromogene Lβ und Lγ ausgeschieden.
2. Die Eigenfarbe von Mα ist blau.
3. Lβ lässt sich im M-Harn durch Kochen in eine blaue Oxydationsstufe Mβ überführen.
4. Lγ lässt sich durch Kochen mit Essigsäure im M-Harn in eine blaue Oxydationsstufe Mγ überführen.
5. M ist in Chloroform unlöslich.
6. Mα ist in Chloroform löslich.
7. Lβ und Lγ sind in Cloroform wahrscheinlich ebenfalls löslich.
8. Mα lässt sich aus M-Harn mit Chloroform nicht vollständig extrahiren.
9. Lβ und Lγ verhalten sich wahrscheinlich ebenso, da sie sich in mit Cloroform extrahirten M-Harn durch Kochen ohne resp. mit Essigsäure noch nachweisen lassen.
10. Nach Zusatz von etwas Carbol zu wässeriger M-Lösung lässt sich M mit Chloroform extrahiren.
11. Nach Zusatz von Carbol und Ammoniummolybdat zu wässeriger M-Lösung und Schütteln mit Chloroform fällt M als Pulver aus.
12. Aus M-Harn lassen sich Mα, Lβ und Lγ nach Zusatz von Carbol mit Chloroform in Lösung extrahiren; nach Zusatz von Carbol, Ammoniummolybdat und Chloroform fallen sie in körniger Form aus.

II. Ueber die Ausscheidung des Methylenblaus durch gesunde Nieren.

A. Ueber den Ort der Oxydation Mα's.

Bei Sectionen fand Ehrlich, dass die Mehrzahl der Parenchyme primäre Bläuung zeigt, während nur wenige reductionsfähige Organe das Leukoproduct enthalten. Die primäre Verbläuung von Herz und Gehirn ist ausserordentlich stark. In den das Leukomethylenblau enthaltenden Organen war dasselbe stets in sehr ge-

ringer Menge vorhanden, die blau gefärbten Organe enthielten dagegen sehr viel Methylenblau. Leber und Lunge gehören zu den reductionsfähigen Organen, während die Muskeln sowie besonders Herz und Gehirn sehr viel oxydirten Farbstoff enthalten. Auch die Nierenrinde zeigt intra vitam beträchtliche Bläuung.

Horsley führt in der Münchener med. Wochenschrift Nr. 19 1897 verschiedene Experimente von Ehrlich an, die er selbst bestätigt fand. Von diesen kommt hier die Beobachtung A in Betracht, nach welcher die Gewebe des menschlichen Körpers in zwei Gruppen eingetheilt werden können.

Zu Gruppe I gehören Organe, in welchen Oxydation, Katalyse vorherrschen, während bei den Organen der II. Gruppe Reductionsprocesse, Synthesen die Hauptrolle spielen.

Gruppe I umfasst:

Niere, Pankreas, Pylorus, Duodenum, Gehirn, Muskeln, Thyreoidea.

Gruppe II umschliesst:

Leber, Lungen, Lymphdrüsen, Speicheldrüsen, Brustdrüsen und den unteren Theil des Darmes.

Natürlich kommen in allen Organen stets beide Processe, Oxydation und Reduction, vor, aber der eine von beiden übertrifft in dem betreffenden Organ jeweils den andern.

Das Blut ist merkwürdigerweise nicht erwähnt; es gehört nach dem Resultat, welches ich bei der Untersuchung dieses Punktes fand zur II. Gruppe. Es wird nämlich eine frischem Blut zugesetzte Methylenblaulösung rasch reducirt.

Die Nieren gehören nach Ehrlich und Horsley zur Oxydationsgruppe; man findet sie daher blau gefärbt, „während sie in pathologischen Zuständen, bei Nephritis, bei Verfettungsprocessen mit Ausnahme der Pyramiden fast garnicht gefärbt sind."

Aus diesen für die vorliegende Arbeit äusserst wichtigen Angaben geht hervor, dass Mα höchst wahrscheinlich in der Niere gebildet wird durch Oxydation des die Niere passirenden aus den Blute stammenden Leukoproductes und aus der letzten Bemerkung Horsley's ersehen wir, dass bei pathologischen Processen die Oxydation des die Niere passirenden Leukoproductes eine mangelhafte wird, was offenbar in einer veränderten Beschaffenheit des M-Harns seinen Ausdruck finden dürfte. Ausserdem werden wir aber in Folge des activen Verhaltens des Blutes und der Nieren gegenüber dem in den Körper eingeführten Methylenblau zu dem Schlusse berechtigt, dass man aus dem Mengenverhältniss des aus-

geschiedenen Mα und der chromogenen Substanzen nicht den Zustand des Gesammtstoffwechsels erkennen kann.

B. Die colorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Methylenblaus.

In keiner der bisher über die Ausscheidung des Methylenblaus erschienenen Arbeiten lesen wir etwas von einem Versuche quantitativ das ausgeschiedene Methylenblau zu bestimmen; es werden stets nur die Stärke der Färbung des Harns und die Nuancen angegeben und gerade die neueste, in den Archives générales erschienene Arbeit hält sogar den Zeitpunkt, in welchem der Harn nach der subcutanen Einspritzung des M.'s seine intensivste Blaufärbung erreicht, für sehr wichtig, weil sie annimmt, dass man aus dieser Angabe im Verein mit zwei anderen durch die Beobachtung festzustellenden Punkten auf den Zustand der Nieren schliessen darf. Die Richtigkeit dieser Anschauung möchte ich bezweifeln, doch wollen wir, bevor wir dieselbe genauer untersuchen, die in der Litteratur verzeichneten Angaben sowie unsere eigenen Erfahrungen über die Farbe des M-Harnes kennen lernen.

Alexander ist der einzige, soweit mir bekannt ist, der zuerst exactere Angaben über die Farbe des M-Harnes gemacht hat.

„Die Tiefe des Farbentones richtet sich nicht nach der Menge des eingenommenen Methylenblaus, sondern nach den Veränderungen, die der Farbstoff im Organismus, beziehungsweise im Harn erfährt."

Alexander sah Fälle, in denen nach Einnehmen von 0,1 g der Harn intensiv blau erschien, während er nach Einnehmen von 0,4 g Methylenblau hellgrün gefärbt war. Er erklärt dies:

„Die so vielfach in Art und Stärke wechselnde Farbe des Harns lässt sich nur herleiten aus der ungleichen Art der Ausscheidung des Methylenblaus, aus der bei verschiedenen Menschen zu verschiedenen Zeiten wechselnden Reductionsfähigkeit, wie sie im Harn sich geltend macht. Die Gesetze kennen wir nicht, vielleicht stehen die Veränderungen in Proportion zu der ausgeschiedenen Stickstoffmenge". Ferner reducire Fieberharn stärker als normaler. „Je nach der grösseren oder geringeren Reduction die das Methylenblau im Organismus erfährt, wird der Harn die Farbenscala von hellgrün bis dunkelblau durchlaufen. Noch verwickelter wird das Verhältniss, wenn in cystitischen Harnen zu der Reductionsfähigkeit des Organismus noch die der Bacterien kommt. Diese ist unter Umständen so stark, dass ein Harn, der dunkelgrün entleert wurde, schon nach mehreren Stunden ganz gelb war mit

Ausnahme der obersten Schicht, wo die oxydirende Kraft der Luft grösser ist als die reducirende der Bacterien. Daher kann bei Cystitis trotz hoher Gaben der Harn gelb erscheinen."

Ferner behauptet Alexander, dass es sehr leicht sei, das Leukoproduct, welches ausgeschieden wird, nachzuweisen

1. durch Filtriren des Urins,
2. durch Schütteln mit Luft,
3. durch Behandlung mit oxydirenden Mitteln, Chloranil, Salpetersäure.

Diesen Angaben gegenüber sei bemerkt, dass Mα, das im Harn als Oxydationsstufe ausgeschiedene Methylenblau, nicht als ein Rest im Organismus nicht reducirten Methylenblaus, sondern als ein Theil im Organismus reducirten Methylenblaus anzusehen ist, welcher bei seiner Passage durch die Nieren, wahrscheinlich durch das cubische Epithel der Tubuli contordi I. und II. Ordnung und des aufsteigenden Theiles der Henle'schen Schleife oxydirt wird und durch im Harn enthaltene reducirende Substanzen nicht mehr angegriffen wird; dagegen wird Mα im stehenden Urin durch den Stoffwechsel sich entwickelnder Bacterien reducirt und kann dies bei Cystitis natürlich auch in der Blase geschehen. Ferner gilt die Bemerkung, dass man das Leukoproduct im Harn durch Schütteln mit Luft oder Filtriren nachweisen kann, offenbar nur für das aus Mα unter der Einwirkung des Lebensprocesses von Bacterien entstehenden Lα's.

Die Uebrigen mir bekannten Bemerkungen über die Harnfarbe nach Einnehmen von M sind ohne Bedeutung.

Meine eigenen Erfahrungen über die Harnfarbe sind, abgesehen von den oben schon geschilderten noch folgende:

1. Den ersten nach Einnehmen von M gefärbt ausgeschiedenen Urin sah ich stets hellgrün, offenbar weil die ersten ausgeschiedenen Mα-Mengen so gering sind, dass durch Mischung mit der Harnfarbe eine grüne Farbe resultiren muss.

2. Im Verlauf der weiteren Ausscheidung des Methylenblaus bemerkte ich stets, dass bei gleichen Harnmengen, die in gleichen Zeiträumen ausgeschieden wurden, mit der Intensität der Färbung die blaue Nuance hervortrat; offenbar weil die Harnfarbe stets die gleiche blieb (z. B. wenn man morgens nüchtern den Harn von 5 zu 5 Minuten entleert, unter welchen Bedingungen offenbar die Secretion der Niere eine sehr regelmässige ist), während die Menge des ausgeschiedenen Mα's stets wächst.

3. Unter normalen Verhältnissen bemerkte ich stets einen bedeutenden Einfluss der eingenommenen Menge des M's auf die

Intensität der Harnfarbe, indem nach Einnehmen von 0,5 g der Harn eine viel tiefblauere Farbe bekommt als nach Einnehmen von 0,1 g.

4. Es kommt vor, dass Harne, die eine bis mehrere Stunden nach einander entleert werden, genau dieselbe Intensität der Färbung besitzen, während der eine rein blau, der andere grün gefärbt ist. Dies hängt von der Menge der Harnfarbstoffe, d. h. von der Intensität der Eigenfarbe des Harns ab, indem, wie oben bemerkt, die blaue Farbe des Harns um so mehr hervortritt, je mehr die durch Mα bedingte Färbung des Harns die durch die Harnfarbstoffe verursachte an Intensität übertrifft.

5. Die Intensität der Harnfarbe ist nicht immer der Harnmenge umgekehrt proportional; es können also geringe Harnmengen hell, grosse dunkel gefärbt sein, weil nach dem Einnehmen von M das im Harn ausgeschiedene Mα zuerst in geringer, dann in steigender Quantität ausgeschieden wird, bis ein Höhepunkt erreicht wird, von dem aus die ausgeschiedene Menge Mα immer geringer wird.

Die colorimetrische Methode, welche wir nun betrachten wollen, hat nicht nur den Zweck, für jede Intensität der Färbung des M-Harns an der Hand von verschiedenen wässrigen M-Lösungen, deren Gehalt genau bekannt ist, ein durch Zahlen ausgedrücktes objectives Maass einzuführen, sondern auch die absoluten Mengen des ausgeschiedenen Mα's sowie der beiden chromogenen Substanzen zu bestimmen. Zu diesem Zweck kann man bei Einnehmen oder subcutaner Injection von 0,1 M folgende Lösungen des M-Farbstoffes in Wasser anfertigen.

1:10 000	1: 80 000
1:12 000	1: 90 000
1:15 000	1: 100 000
1:20 000	1: 200 000
1:25 000	1: 300 000
1:30 000	1: 400 000
1:35 000	1: 500 000
1:40 000	1: 600 000
1:45 000	1: 700 000
1:50 000	1: 800 000
1:60 000	1: 900 000
1:70 000	1:1000 000

Diese Lösungen füllt man in Reagensgläschen. Es empfiehlt sich nur solche zu wählen, welche ein gleichgrosses Lumen besitzen. Zu diesem Zwecke geht man so vor, dass man in zahlreiche Reagensgläschen die gleiche Anzahl Cubikcentimeter mittels einer Pipette ein-

füllt und diejenigen, bei welchen die Oberfläche des Wasserspiegels gleich hoch steht, auswählt. Bei dem Einfüllen der Methylenblaulösungen in die Reagensgläschen muss man darauf achten, dass dieselben alle bis zur gleichen Höhe gefüllt werden.

Zur Beurtheilung der Intensität der Färbung des Harns kann man die Lösungen auf 2 Arten benützen.

Entweder betrachtet man die Lösung senkrecht zur Längsaxe des Reagensgläschens, also in der Weise, wie man gewöhnlich bei Harnreactionen den Harn zu betrachten pflegt, oder man schaut von oben in das Reagensgläschen hinein in der Längsrichtung desselben. Auf diese Weise hat man eine doppelte Probe.

Die erste Probe, die gewöhnliche Betrachtung, setzt voraus, dass der Querdurchmesser des Reagensgläschens überall der gleiche ist, die zweite dagegen, die Höhenprobe, ist hiervon unabhängig, macht dagegen eine gleiche Höhe sämmtlicher Lösungen, sowie der zu prüfenden Urine zur Bedingung. Es empfiehlt sich, wenn möglich beide Proben zu machen; bei sehr starker Färbung des Mα-Harns versagt die Höhenprobe, weil der Harn undurchsichtig wird, bei sehr schwachen Färbungen versagt die erste, weil der Querdurchmesser des Reagensgläschens nur sehr gering ist. In diesen Fällen wird man zur Verwendung der einen oder anderen Probe gezwungen, aber auch in Fällen mittelstarker Färbung, in denen man sich mit der einen oder anderen Art der Untersuchung begnügen könnte, mache man beide Proben, weil es oft ganz ausserordentlich schwierig ist den Färbungsgrad des Harnes anzugeben, weil die Harnfarbstoffe, abgesehen von den verschiedenen Nuancen auch Intensitätsänderungen in der Färbung bewirken. Eigentlich dürfte man nur dann einen Vergleich machen, wenn sämmtliche Harnfarbstoffe ausgefällt sind, was jedoch neue Schwierigkeiten der Beobachtung entgegenstellt, denn der Harn wird durch das basische Bleiacetat verdünnt und bei der Filtration bleibt der Farbstoff Mα, Mβ und Mγ zum Theil im Filter hängen, wodurch die Intensität der Färbung sehr abgeschwächt wird. Andererseits kann man sich vor der Täuschung, welche die Harnfarbstoffe hervorrufen, bewahren, wenn man die Nuance der Färbung in Betracht zieht. Je grüner der Harn desto grösser die Menge des vorhandenen Harnfarbstoffes. Was den Zeitpunkt der Feststellung des Lösungsgrades Mα's und der chromogenen Substanzen betrifft, so notirt man sich denselben am besten sofort nach Entleerung des Harnes. Ist dies nicht möglich, so muss man dafür sorgen, dass derselbe jeweils in sehr sauberen mit Wattepfropfen verschlossenen Re-

agensgläschen aufgehoben wird. Denn eine durch Bacterien eingetretene Trübung verhindert eine richtige Schätzung der Färbungsintensität, die unter günstigen Bedingungen schon schwierig ist, vollständig und es wird dadurch ein mühevoller Versuch zunichte. Ausserdem gelingt es oft, nachdem durch den Stoffwechsel der Bacterien Reductionsprocesse im M-Harn entstanden sind, nicht mehr, durch Kochen mit und ohne Essigsäure die chromogenen Substanzen zu oxydiren.

Was die quantitative Bestimmung der Ausscheidungsproducte des Methylenblaus betrifft, so ist dieselbe höchst einfach.

Man multiplicirt stets die Anzahl der ausgeschiedenen Cubiccentimeter Harn mit der dem Lösungsverhältniss entsprechenden Anzahl von Grammen.

Findet man, das 160 ccm Harn mit einem Lösungsgrad von 1:150000 ausgeschieden werden, so sind in den 160 ccm 160:150000 g $M\alpha$ enthalten.

$$160:150000 = 0{,}0160:15 = 0{,}00106 \text{ g } M\beta.$$

Nimmt beim Kochen mit Essigsäure der Lösungsgrad zu bis zu 1:60000, so sind darin enthalten:

$$160:60000 = 0{,}0160:6 = 0{,}00266\ M\alpha + (M\beta + M\gamma).$$

Es ist demnach die Gewichtsmenge $M\beta + M\gamma = M\alpha + (M\beta + M\gamma) - M\alpha = 0{,}00267 - 0{,}00106 = 0{,}00161$ Gramm.

Rechnet man nun das Procentverhältniss für $M\alpha$ und die chromogenen Substanzen aus, so geht man folgendermaassen vor:

$$M\alpha + (M\beta + M\gamma) : (M\beta + M\gamma) = 100 : x.$$

$$x = \frac{100 \cdot (M\beta + M\gamma)}{M\alpha + M\beta + M\gamma};$$ demnach verhält sich

$$0{,}00267 : 0.0161 = 100 : x;$$

$$x = \frac{0{,}161}{0{,}00267} = 16\,100 : 267 = 60{,}30\ \%$$

$M\beta + M\gamma = 60{,}30\ \%$ } der Ausscheidungsproducte des
$M\alpha = 39{,}70\ \%$ } eingenommenen M's.

Auf entsprechende Weise kann man den Procentsatz von $M\beta$ und $M\gamma$ finden.

Was die Verabreichung des Methylenblaus betrifft, so kann man dasselbe innerlich geben oder subcutan injiciren. Die letztere Methode verdient den Vorzug, weil alle Störungen die auf dem Weg durch den Darm auftreten können ausgeschaltet sind. Leider sind die folgenden Versuche nach der ersten Methode gemacht worden, das Methylenblau wurde mit Muskatnuss $\overline{aa}$ in Dosen von

0,1 gegeben. Infolgedessen stimmen die Resultate mit denjenigen der französischen Autoren nicht vollständig überein, indem die Raschheit der ersten Ausscheidung von der Raschheit der Resorption im Darm abhängt und diese je nach dem Gesundheitszustand von Magen und Darm sowie dem Zustand der Ruhe oder Thätigkeit sehr verschieden schnell vor sich geht. Es wurde deshalb das Methylenblau stets morgens bei nüchternem Zustand genommen, sodass der Resorption nichts im Wege stand. Schon nach dem Genuss einer einzigen Tasse Kaffee sowie eines Brötchens verzögert sich das erste Auftreten im Harn um eine Stunde und in einem Falle, als das Methylenblau nach dem Mittagessen eingenommen wurde, trat die erste Färbung des Harns erst nach 3 Stunden auf, was wahrscheinlich sich daraus erklärt, dass die Gelatinekapsel spät gelöst wurde und dass ausserdem regelmässig nach dem Einnehmen der Nahrung eine lebhafte Secretion von Verdauungssäften in den Magen und Darm eintritt, während die Resorption erst beginnt, wenn die Speisen genügend chemisch umgewandelt, resorptionsfähig geworden sind. Mit der Mahlzeit eingenommenes Salol wird beim gesunden Menschen erst nach $^1/_2$ bis 1 Stunde im Harn nachweisbar und zeigt so den Eintritt der ersten vom Magen verdauten Speisen in den Dünndarm an. Berücksichtigt man, dass in dem zuletzt erwähnten Fall die Gelatinekapsel wegen der starken Verdünnung des Magensaftes wahrscheinlich nicht so rasch gelöst werden konnte, wie bei nüchternem Magen, so erklärt sich die starke Verzögerung der ersten Ausscheidung. Ausserdem resorbirt der leere Magen erfahrungsgemäss rascher als der mit Speisebrei gefüllte, was ebenfalls zur Verzögerung der Ausscheidung des Methylenblaus beiträgt.

Trotz der Täuschungen, die demnach bei innerlicher Verabreichung hervorgerufen werden können, stimmen indessen die Resultate ziemlich zahlreicher Untersuchungen am normalen Menschen überein. Grössere Abweichungen von diesen Ergebnissen in der Art der Ausscheidung des Methylenblaus dürfen demnach wohl mit Recht auf pathologische Veränderungen der Nieren zurückgeführt werden.

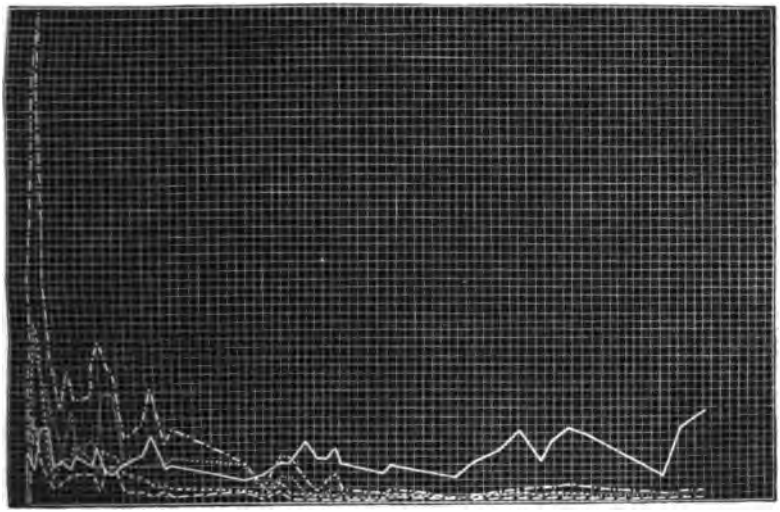
C. Die Ausscheidung des Methylenblaus durch normale Nieren.

Die Art der Ausscheidung des Methylenblaus unter normalen Verhältnissen ist in den beiliegenden beiden Tabellen zahlenmässig dargestellt; die beiliegenden drei Curven dienen dazu, einen raschen Einblick in die Ausscheidungsverhältnisse zu ermöglichen.

Tabelle I stellt eine Untersuchung dar, bei welcher der Harn **ohne** Essigsäure gekocht wurde.

Die I. Reihe derselben gibt den Zeitpunkt der Ausscheidung, die II. Reihe die Harnmengen, die III. Reihe die auf 15 Minuten berechnete Harnmenge an. Reihe IV und V, sowie X und XI zeigen die Intensität der Färbung des zu den in der I. Reihe angegebenen Zeiten ausgeschiedenen Harnes, erstere vor und letztere nach dem Kochen in echten Brüchen und Dezimalen an. Reihe VI und XII enthalten die entsprechenden Färbungscurvenzahlen, welche so gewählt sind, dass 1 einem Lösungsverhältniss des Methylenblaus in

Curve I.



—— Harnmengen. — — — Intensität der Färbung bei der Ausscheidung. ------ In je 15 Minuten ausgeschiedene Gewichtsmenge von Mα. ····· Färbungsintensität nach dem Kochen von Essigsäure. —•—• Auf 15 Minuten berechnete Gewichtsmenge von Mα und Lβ.

Wasser von 1 : 1 000 000, 100 einem solchen von 1 : 10 000 entspricht. In Reihe VII finden wir die zu den in der I. Reihe angegebenen Zeiten ausgeschiedenen Gewichtsmengen Mα, in Reihe XIII Mα + Lβ dargestellt; Lβ wird, wie oben angegeben, durch einfaches Kochen sichtbar gemacht. Die VIII. und XIV. Reihe zeigt dieselben Gewichtsmengen auf 15 Minuten berechnet, während endlich Reihe IX und XV die entsprechenden Gewichtscurvenzahlen enthalten, welche so gewählt sind, dass Zahl 1 0,00001 gr Methylenblau entspricht.

In Curve I sind die in Tabelle I aufgezeichneten Ausscheidungsverhältnisse graphisch dargestellt.

Tabelle I.

	I. Ausscheidungszeit	II. Harnmenge	III. Harnmenge pro 15 Minuten	IV. Färbungsintensität Mα	V. Färbungsintensität Mα	VI. Färbungscurvenzahl Mα	VII. Gewichtsmenge Mα
1. Tag	7^{00}						
	7^{30}	8	24	1 : 500000	0,000002	2	0,000016
	7^{45}	10	30	„	„	2	0,000020
	7^{30}	10	30	1 : 350000	0,0000028	3	0,000028
	7^{35}	10	30	1 : 300000	0,0000033	3	0,000033
	7^{45}	25	38	1 : 70000	0,0000142	14	0,000355
	8	15	15	1 : 25000	0,00004	40	0,0006
	8^{15}	25	25	1 : 30000	0,000033	33	0,000825
	8^{30}	40	40	1 : 60000	0,0000166	17	0,000664
	8^{45}	35	35	1 : 50000	0,00002	20	0,0007
	9^{05}	30	23	1 : 100000	0,00001	10	0,0003
	9^{35}	35	18	„	„	10	0,00035
	9^{45}	12	18	„	„	10	0,00012
	10	17	17	1 : 150000	0,0000066	7	0,000112
	10^{15}	12	12	1 : 200000	0,000005	5	0,00006
	10^{30}	15	15	1 : 100000	0,00001	10	0,00015
	10^{45}	15	15	„	„	10	0,00015
	11	20	20	„	„	10	0,0002
	11^{15}	15	15	1 : 80000	0,0000125	13	0,000197
	11^{30}	15	15	„	„	13	0,000197
	11^{45}	15	15	„	„	13	0,000197
	12	15	15	„	„	13	0,000197
	12^{15}	20	20	„	„	13	0,00025
	12^{30}	22	22	„	„	13	0,000275
	2^{15}	120	17	1 : 70000	0,0000142	14	0,001504
	2^{50}	70	30	1 : 200000	0,000005	5	0,00035
	3^{35}	45	15	1 : 60000	0,0000166	17	0,000747
	4^{15}	35	13	„	„	17	0,000581
	4^{45}	25	13	„	„	17	0,000415
	5^{45}	70	18	1 : 200000	0,000005	5	0,00035
	8	200	22	„	0,000005	5	0,001
	9	125	31	1 : 400000	0,0000025	3	0,000313
	10^{15}	80	16	1 : 200000	0,000005	5	0,0004
	11	50	17	1 : 300000	0,0000033	3	0,000165
	7	320	10	1 : 200000	0,000005	5	0,0016
2. Tag	9	100	13	1 : 500000	0,000002	2	0,0002
	11	150	19	1 : 200000	0,000005	5	0,00075
	12	70	18	1 : 500000	0,000002	2	0,00014
	2	220	28	1 : 800000	0,0000013	1	0,00027
	3^{15}	100	20	„	„	1	0,000125
	4^{15}	80	20	„	„	1	0,0001
	5^{15}	100	25	„	„	1	0,000125
	6	50	17	„	„	1	0,000062
	10^{45}	250	13	„	„	1	0,00031
	11^{30}	50	17	1 : 400000	0,0000025	2	0,000142
	7^{00}	320	11	1 : 1000000	0,000001	1	0,00032
3. Tag	9^{15}	150	18	1 : 800000	0,0000013	1	0,000188
	12	250	23	„	„	1	0,00031
	2	250	31	„	„	1	0,00031
	4^{45}	200	18	„	„	1	0,00025
	6^{15}	170	28	„	„	1	0,00017
	8	230	33	1 : 1000000	0,000001	1	0,00023
	10^{15}	260	30	1 : 1000000	0,000001	1	0,00026
	7	400	11	Spuren			0,016683
	9^{15}	300	33				
	11^{15}	320	40				
	12^{15}						

Tabelle I.

VIII. Gewichtsmenge $M\alpha$ pro 15 Minuten	IX. Gewichtscurvenzahl $M\alpha$	X. Färbungsintensität $M\alpha + M\beta$	XI. Färbungsintensität $M\alpha + M\beta$	XII. Färbungscurvenzahl $M\alpha + M\beta$	XIII. Gewichtsmenge $M\alpha + M\beta$	XIV. Gewichtsmenge $M\alpha + M\beta$ pro 15 Minuten	XV. Gewichtscurvenzahl $M\alpha + M\beta$
0,000048	5	1 : 400000	0,0000025	3	0,00002	0,00006	6
0,00006	6	„	„	3	0,000025	0,000075	8
0,000084	8	1 : 200000	0,000005	5	0,00005	0,00015	15
0,000099	10	1 : 70000	0,0000142	14	0,000142	0,000426	43
0,00054	54	1 : 25000	0,00004	40	0,001	0,00152	150
0,0006	60	1 : 12000	0,0000833	83	0,00125	0,00125	125
0,000825	83	„	„	83	0,002083	0,002083	208
0,000664	66	1 : 25000	0,00004	40	0,0016	0,0016	160
0,0007	70	1 : 15000	0,0000666	67	0,002331	0,002331	233
0,000225	23	1 : 20000	0,00005	50	0,0015	0,00115	115
0,000175	18	„	0,00005	50	0,00175	0,0009	90
0,00018	18	1 : 25000	0,00004	40	0,00048	0,00072	72
0,000112	11	„	„	40	0,00068	0,00068	68
0,00006	6	1 : 50000	0,00002	20	0,00024	0,00024	24
0,00015	15	1 : 20000	0,00005	50	0,00075	0,00075	75
0,00015	15	„	„	50	0,00075	0,00075	75
0,0002	20	1 : 45000	0,000022	22	0,00044	0,00044	44
0,000197	20	1 : 25000	0,00004	40	0,0006	0,0006	60
0,000197	20	„	„	40	0,0006	0,0006	60
0,000197	20	„	„	40	0,0006	0,0006	60
0,000197	20	„	„	40	0,0006	0,0006	60
0,00025	25	1 : 45000	0,000022	22	0,00044	0,00044	44
0,000275	28	„	„	22	0,000484	0,000484	48
0,000241	24	1 : 35000	0,0000286	29	0,003432	0,000486	49
0,00015	15	1 : 45000	0,000022	22	0,00154	0,00066	66
0,000249	25	1 : 20000	0,00005	50	0,00225	0,00075	75
0,000216	22	„	„	50	0,00175	0,00065	65
0,000216	22	„	„	50	0,00125	0,00065	65
0,00009	9	1 : 60000	0,0000166	17	0,000116	0,000299	30
0,00011	11	„	„	17	0,00332	0,000365	37
0,000078	8	„	„	17	0,002075	0,000515	52
0,00008	8	„	„	17	0,001328	0,000266	27
0,000055	6	1 : 50000	0,00002	20	0,001	0,00034	34
0,00005	5	1 : 60000	0,0000166	17	0,005312	0,000166	17
0,000025	3	1 : 200000	0,000005	5	0,0005	0,000065	7
0,000094	9	1 : 90000	0,000011	11	0,00165	0,000209	21
0,000035	4	„	„	11	0,00077	0,000198	20
0,000035	4	1 : 300000	0,0000033	3	0,000726	0,000092	9
0,000026	3	1 : 400000	0,0000025	3	0,00025	0,00005	5
0,000026	3	1 : 200000	0,000005	5	0,00040	0,0001	10
0,000033	3	„	„	5	0,0005	0,000125	13
0,000022	2	1 : 300000	0,0000033	3	0,000165	0,000056	6
0,000017	2	„	„	3	0,000825	0,000043	4
0,000043	4	„	„	3	0,000165	0,000056	6
0,000011	1	1 : 800000	0,0000013	1	0,000146	0,000014	1
0,000023	2	1 : 600000	0,0000017	2	0,000255	0,000031	3
0,000030	3	„	„	2	0,000425	0,000039	4
0,00004	4	„	„	2	0,000425	0,000053	5
0,000023	2	„	„	2	0,00034	0,000031	3
0,000035	4	1 : 500000	0,000002	2	0,00034	0,000056	6
0,000033	3	„	„	2	0,00046	0,000066	7
0,00003	3	„	„	2	0,00052	0,000060	6
		„	„	2	0,0008	0,000022	2
		1 : 800000	0,0000013	1	0,0003	0,000043	4
		1 : 1000000	0,000001	1	0,00032	0,00004	4
		Spuren			0,052160		

Ein Vergleich beider ergibt Folgendes: Die erste wahrnehmbare Ausscheidung des Farbstoffes erfolgt nach 20 Minuten. Nach 1 $^{3}/_{4}$ Stunden ist die in jeweils 15 Minuten ausgeschiedene Methylenblaumenge am grössten. Die auf 15 Minuten berechnete Gewichtsmenge beträgt 8 h 45' 0,002 331 gr. Besser als den Ueberblick der Zahlen zeigt die Curve, wie ausserordentlich rasch die ausgeschiedenen Gewichtsmengen wachsen und den Höhepunkt erreichen. Von da ab nimmt die Ausscheidung nicht gleichmässig ab, indem die Curve verschiedene Zacken zeigt, welche durch Verminderungen der ausgeschiedenen Gewichtsmengen, auf welche wiederum Steigerungen folgen, bedingt sind.

Wir sehen, dass die Harnmengen und die Intensität der Färbung sich oft umgekehrt verhalten, dass wenn die in 15 Minuten ausgeschiedene Harnmenge steigt, die Intensität der Färbung geringer wird, wenn die Gewichtsmengen sich gleich bleiben. Während die Gewichtsmengen ganz unabhängig von der Menge des Harns ausgeschieden werden, werden demnach die Färbungen in ihrer Intensität durch die Harnmenge verändert.

Ein Vergleich der beiden Farbencurven zeigt, dass die beiden Farbstoffe unabhängig von einander ausgeschieden werden. Im vorliegenden Falle steigen die Curven an einzelnen Stellen mit einander und sinken ebenso gleichmässig wieder, an anderen steigt dagegen die eine Farbencurve, während die andere sinkt. Da die Harnmengen für beide Curven zu einer bestimmten Zeit dieselben sind, kann man an den Veränderungen beider Curven direkt die Veränderungen in der Ausscheidung von Mα und Lβ erkennen. Ausserdem sistirt bisweilen die Ausscheidung von Lβ, d. h. beim Kochen färbt sich der Harn nicht intensiver, es wird durch das Kochen nicht unsichtbares Lβ in sichtbares Mβ umgewandelt, vermuthlich, weil in jenen Augenblicken Lβ nicht ausgeschieden wurde. Der gegenseitige Einfluss des Gewichts- und Harnmengen, sowie der Färbungsintensitäten ist an den Curven leicht zu erkennen. Die Gewichtscurven erreichen deshalb nicht die Nulllinie, weil der Moment der letzten Ausscheidung nicht zu erkennen ist. Für die Verdünnungen über 1 : 1 000 000 kann man nur schwer noch ein Lösungsverhältniss angeben; im Reagensgläschen erkennt man kaum mehr eine Färbung, während man an grossen Harnmengen eine solche noch erkennt. Die Ausscheidungsdauer beträgt in diesem Fall 3 $^{1}/_{2}$ bis 4 Tage, rund ca. 100 Stunden.

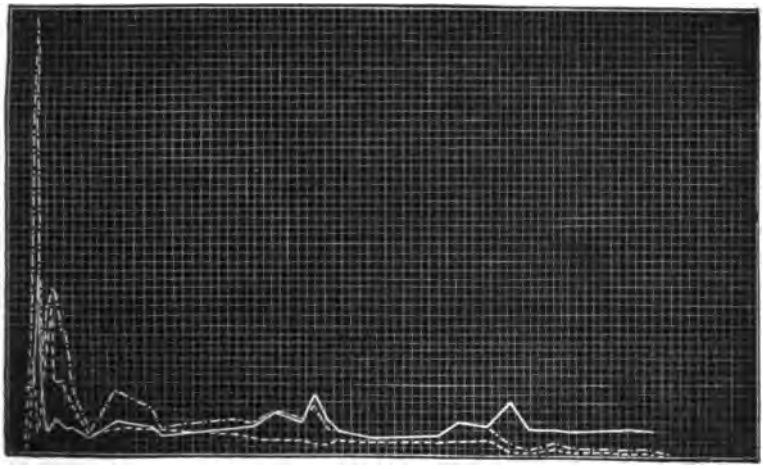
Tabelle I zeigt ausserdem, dass die Gewichtsmenge des ausgeschiedenen Mα's 0,016 gr beträgt, während 0,052 gr Mα + Lβ ausge-

schieden wurden. Das ausgeschiedene Lβ allein beträgt demnach 0,036 Gramm = ca. 70 % von Mα + Lβ, während diese zusammen nur etwas über 50 % der eingenommenen Menge 0,1 gr betragen.

Die fehlende andere Hälfte des eingenommenen Methylenblaus wird theils in Form von Lγ im Harn ausgeschieden und kann durch Kochen mit Essigsäure als Mγ sichtbar gemacht werden, theils geht sie mit dem Faeces ab, welche nach Einnehmen von Methylenblau gefärbt werden, aber schon am zweiten Tage diese Färbung verlieren können.

Tabelle II stellt eine Untersuchung dar, bei welcher die einzelnen Harnmengen ausser auf Mα und Lβ auch auf Lγ durch Kochen mit Essigsäure untersucht wurden.

Curve II.



—— Harnmengen. – – – Intensität der Färbung. —·—· Gewichtsmenge für je 15 Minuten berechnet.

Reihe I gibt die Ausscheidungszeiten, Reihe II die Harnmengen an; Reihe III, V und VII zeigen die Intensität der Färbung direct nach der Ausscheidung (III), nach einfachem Kochen (V) und nach dem Kochen mit Essigsäure (VII). Reihe V, VI und VIII geben die zu den in der I. Reihe angegebenen Zeiten ausgeschiedenen Gewichtsmengen, berechnet aus den jeweiligen Harnmengen und Färbungsintensitäten für Mα (Reihe IV), (Mα + Lβ) (Reihe VI) und (Mα + Lβ + Lγ) (Reihe VIII) an.

Reihe IX bis XV enthalten die Curvenzahlen, Reihe IX für die Färbungsintensitäten der III. Reihe, Reihe X für die V., Reihe XI für die VII. Reihe.

Tabelle II.

	I. Ausscheidungszeit	II. Harnmengen	III. Färbungsintensität Mα	IV. Gewichtsmengen Mα	V. Färbungsintensität Mα + Mβ	VI. Gewichtsmengen Mα + Mβ	VII. Färbungsintensität Mα + Mβ + Mγ
1. Tag	7^{15}						
	7^{30}	15					1 : 800000
	7^{35}	„			1 : 600000	0,000025	1 : 600000
	7^{40}	„			„	0,000025	1 : 250000
	7^{45}	„	1 : 500000	0,00003	1 : 200000	0,000075	1 : 100000
	7^{50}	„	„	„	„	„	1 : 50000
	7^{55}	„	„	„	1 : 100000	0,00015	„
	8	„	„	„	1 : 300000	0,00005	1 : 60000
	8^{05}	„	„	„	1 : 200000	0,000075	1 : 25000
	8^{10}	„	1 : 600000	0,000026	1 : 300000	0,00005	1 : 30000
	8^{15}	„	„	„	„	„	„
	8^{25}	30	1 : 500000	0,00006	1 : 200000	0,00015	1 : 20000
	8^{35}	„	„	„	1 : 90000	0,00033	1 : 15000
	8^{50}	50	1 : 200000	0,00025	1 : 60000	0,00083	1 : 25000
	9^{05}	120	1 : 500000	0,00024	1 : 200000	0,0006	1 : 100000
	9^{30}	80		0,00016	„	0,0004	1 : 80000
	9^{45}	40	1 : 400000	0,0001	1 : 90000	„	1 : 15000
	10^{05}	20	1 : 70000	0,000284	1 : 30000	0,00066	„
	10^{40}	30	1 : 90000	0,00033	„	0,00099	1 : 10000
	11	„	1 : 100000	0,0003	1 : 45000	0,00066	1 : 20000
	11^{15}	15	1 : 45000	0,00033	1 : 25000	0,0006	1 : 15000
	12	50	„	0,001	„	0,0002	1 : 20000
	12^{30}	„	1 : 60000	0,00083	1 : 30000	0,00165	1 : 30000
	1^{05}	40	„	0,000664	1 : 40000	0,001	1 : 40000
	1^{45}	50	„	0,00083	1 : 50000	„	1 : 50000
	2^{50}	„	1 : 200000	0,00025	1 : 70000	0,00071	1 : 70000
	6^{15}	300	„	0,0015	1 : 100000	0,003	1 : 50000
	10	250	1 : 90000	0,00275	1 : 70000	0,00335	1 : 60000
	11	50	„	0,00055	„	0,0005	„
	7	550	1 : 100000	0,0055	1 : 100000	0,0055	1 : 70000
2. Tag	9^{30}	200	1 : 200000	0,001	1 : 120000	0,0016	1 : 90000
	12	300	„	0,0015	„	0,003	1 : 100000
	3	„	„	„	„	„	„
	4^{30}	250	„	0,00125	1 : 125000	0,002	1 : 125000
	6	140	„	0,0007	„	0,00112	„
	7^{15}	80	„	0,0004	1 : 100000	0,0008	1 : 100000
	11	170	1 : 500000	0,00034	1 : 200000	0,00085	„
	6^{30}	400	1 : 400000	0,001	„	0,002	„
3. Tag	8^{45}	200	1 : 600000	0,000332	1 : 200000	0,001	1 : 100000
	12	350	1 : 300000	0,001355	„	0,00175	„
	2^{45}	380	1 : 800000	0,000475	1 : 400000	0,00095	1 : 400000
	5	150	1 : 1000000	0,000150	1 : 500000	0,0003	1 : 500000
	8	200			1 : 200000	0,001	1 : 200000
	10	130			1 : 300000	0,000429	1 : 300000
	4	300			1 : 500000	0,0006	1 : 500000
	7	220			„	0,00044	„
							1 : 2000000
4. Tag	9	300			1 : 2000000	0,00015	
	12						Spuren
	5				Spuren		„
	10						„
	7						

Tabelle II.

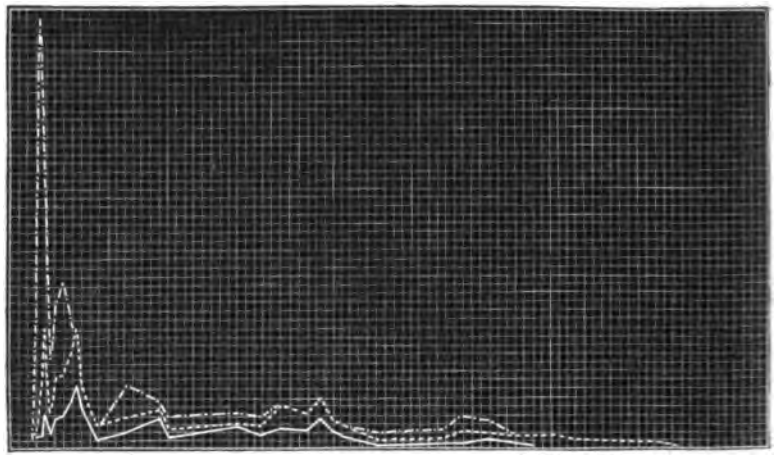
VIII. Gewichtsmengen $M\alpha + M\beta + M\gamma$	IX. Curvenzahl zu III	X. Curvenzahl zu V	XI. Curvenzahl zu VII	XII. Curvenzahl zu II pro 15 Minuten	XIII. Curvenzahl zu IV pro 15 Minuten	XIV. Curvenzahl zu VI pro 15 Minuten	XV. Curvenzahl zu VIII pro 15 Minuten
0,000019			1	45			6
0,000025		2	2	45		8	8
0,00006		2	4	45		8	18
0,00015	2	5	10	45	9	24	45
0,0003	2	5	20	45	9	24	90
0,0003	2	10	20	45	9	45	90
0,000249	2	3	17	45	9	15	75
0,0006	2	5	40	45	9	23	180
0,000495	2	3	33	45	8	15	149
	2	3	33	45	8	15	149
0,0015	2	5	50	45	9	23	225
0,00198	2	11	67	45	9	50	297
0,002	5	17	40	50	25	83	200
0,0012	2	5	10	120	24	60	120
0,001	2	5	13	48	10	24	60
0,00264	3	11	67	40	10	40	264
0,00132	14	33	67	15	21	50	99
0,003	11	33	100	13	14	43	130
0,0015	10	22	50	23	23	51	115
0,00099	22	40	67	15	33	60	99
0,0025	22	40	50	17	33	68	85
0,00165	17	33	33	25	42	83	83
0,001	17	25	25	17	28	43	43
0,001	17	20	20	16	27	32	32
0,00071	5	14	14	11	6	16	16
0,006	5	10	20	22	11	22	44
0,00415	11	14	17	19	21	27	32
0,00083	11	14	17	13	14	13	22
0,0078	10	10	14	17	17	17	24
0,0022	5	8	11	20	10	16	22
0,003	5	10	10	30	15	30	30
0,003	5	10	10	25	13	25	25
0,002	5	8	8	42	21	34	34
0,00112	5	8	8	23	12	19	19
0,0008	5	10	10	16	8	16	16
0,0017	2	5	10	11	2	6	11
0,004	3	5	10	13	3	7	13
0,002	2	5	10	22	4	11	22
0,0035	3	5	10	20	7	10	20
0,00095	1	3	3	35	4	9	9
0,0003	1	2	2	17	2	4	4
0,001		5	5	17		9	9
0,000429		3	3	16		6	6
0,0006		2	2	19		4	4
0,00044		2	2	18		4	4
0,00015		1	1	38		2	2

Reihe XII zeigt die Curvenzahlen für die aus Reihe II für je 15 Minuten berechneten Harnmengen in Cubikcentimetern.

Die Reihen XIII, XIV und XV geben schliesslich die Gewichtscurvenzahlen an, aus Reihe III, V und VII sowie Reihe II für je 15 Minuten berechnet. Curvenzahl 1 bedeutet hier 0,00001 g Methylenblau.

Curve II zeigt das Verhältniss zwischen den auf 15 Minuten berechneten Harnmengen, den Intensitäten der Färbung nach dem Kochen mit Essigsäure und den aus diesen beiden Factoren berechneten in jeweils 15 Minuten ausgeschiedenen Gewichtsmengen $M\alpha + L\beta + L\gamma$.

Curve III.



——— Gewichtsmengen von $M\alpha$. — — — Gewichtsmengen von $M\alpha$ und $L\beta$. —·—· Gewichtsmengen von $M\alpha$, $L\beta$ und $L\gamma$.

Curve III zeigt das Verhältniss der jeweils in 15 Minuten ausgeschiedenen Gewichtsmengen von $M\alpha$, $M\alpha + L\beta$ und $M\alpha + L\beta + L\gamma$ zu einander.

Ein Vergleich von Tabelle I und Curve I ergibt, dass das Maximum der ausgeschiedenen Gewichtsmenge sehr rasch, nämlich vor Ablauf von 2 Stunden schon erreicht wird, dass dann wie im vorigen Falle unter Recrudescenzen die ausgeschiedenen Gewichtsmengen sich rasch vermindern; auch an den folgenden Tagen stellen sich noch Recrudescenzen ein.

An Curve II können wir ausserdem sehr schön den Einfluss der Harnmenge auf die Intensität der Färbung erkennen. 9 h 5′, um welche Zeit plötzlich 120 ccm pro 15 Minuten ausgeschieden werden, sinkt die Färbungsintensität sofort auf 1 : 100 000, während sie um 10 h 40′ schon wieder 1 : 10 000 erreicht hat.

Betrachten wir Tabelle II und Curve III, so finden wir, dass zunächst nach 15 Minuten Lγ durch Kochen mit Essigsäure, nach 20 Minuten Lβ durch einfaches Kochen und nach 30 Minuten Mα, an der Färbung des Harns erkennbar, zum ersten Mal nachgewiesen werden. Lγ und Mα werden am raschesten ausgeschieden, indem Lβ durch einfaches Kochen noch nachweisbar ist, wenn die anderen beiden Ausscheidungsprodukte nicht mehr nachweisbar sind.

Den Höhepunkt der Ausscheidung erreicht Lγ schon nach 1 h 35′; Lβ zeigt seinen Höhepunkt etwas später, nämlich um 8h 50′, also nach 1 h 50′; am Nachmittag zeigt die Curve von Lβ eine Recrudescenz, welche den Höhepunkt erreicht. Mα schliesslich erreicht seinen Höhepunkt erst um 12 h 30′.

Auch im vorliegenden Fall wird Lγ ausserordentlich rasch ausgeschieden; es passirt die Nieren sofort in grossen Mengen, während später die Ausscheidung zeitweise sistirt. Dieses Verhalten beobachtete ich besonders bei Lγ, weniger bei Lβ.

Es zeigt Curve III ausserdem, dass Mα bisweilen erst spät den Höhepunkt der Ausscheidung erreicht; es empfiehlt sich deshalb, stets die Art der Ausscheidung der gesammten Ausscheidungsprodukte Mα, Lβ und Lγ zu beobachten, welche stets nach ca. 2 Stunden den Höhepunkt der Ausscheidung erreichen.

Auch in diesem Fall beträgt die Ausscheidungszeit ca. 3 ½ bis 4 Tage. Lβ + Lγ = 64 % von Mα + Lβ + Lγ.

Auf Grund dieser beiden sowie mehrerer anderer Untersuchungen lässt sich die Art der normalen Ausscheidung des Methylenblaus folgendermaassen formuliren:

0,1 g Methylenblau, die nüchtern eingenommen werden, sind nach 15 bis 25 Minuten im Harn nachweisbar, sei es, dass der Harn schon gefärbt ausgeschieden wird, oder dass man das ausgeschiedene Methylenblau erst durch Kochen desselben mit Essigsäure sichtbar macht. Die grössten Gewichtsmengen der Ausscheidungsprodukte dieses Farbstoffs (Mα, Lβ und Lγ) werden nach 1 ½ bis 2 ½ Stunden ausgeschieden. Die gesammte Ausscheidung dauert 3 ½ bis 4 Tage. Recrudescenzen in der Ausscheidung der Gewichtsmengen kommen normal vor. Die Art der Färbung des Harns allein ist für die Beobachtung der normalen Ausscheidung durchaus nicht maassgebend, da die Intensität der Färbung durch die ausgeschiedene Harnmenge ausserordentlich beeinflusst wird. Die im Harn in Form von Mα, Lβ und Lγ ausgeschiedene Menge Methylenblau beträgt ca. 70 % der eingenommenen; die übrigen 30 % werden wahrscheinlich durch die

Faeces ausgeschieden. $L\beta + L\gamma$ betragen ca. 60% der im Harn ausgeschiedenen Gesammtmenge von $M\alpha + L\beta + L\gamma$.

Es erübrigt noch einiges zur Untersuchungsmethode französischer Autoren zu bemerken. Die Vorzüge der subcutanen Injection sind schon oben hervorgehoben; dagegen beruht offenbar die Beobachtung der Färbungsintensität des Harnes allein auf falschen Voraussetzungen, indem diese ja durch die Harnmenge beeinflusst wird und demnach sehr variabel ist. Der Werth der vorliegenden Arbeit scheint mir deswegen viel weniger in dem gefundenen Resultat als in der Einführung einer exacten Methode zu liegen, welche den Beobachter zwingt, statt unbestimmter Ausdrücke einen bestimmten Grad der Färbung anzugeben, und die offenbar allein richtige Berechnung der in einer bestimmten Zeiteinheit ausgeschiedenen Gewichtsmengen der Umwandlungsprodukte des eingenommenen Methylenblaus der Beobachtung zu Grunde legt.

III. Ueber die Ausscheidung des Methylenblaus durch kranke Nieren.

Wir wollen in diesem Abschnitt zunächst die Art der Ausscheidung des Methylenblaus bei einigen Nephritikern des hiesigen Hospitals kennen lernen, deren Untersuchung auf die vorliegende Frage hin mir Herr Geheimrath Prof. Dr. Bäumler gütigst gestattete, um im Anschluss an das Ergebniss eine Erklärung des Resultates auf Grund unserer physiologischen und pathologisch-anatomischen Kenntnisse der Nieren zu versuchen.

I. Fall. J. Nr. 106. 1897. K. H., 55 J., Zimmermann. An diesem Patienten wurden 5 Untersuchungen angestellt, welche alle im Wesentlichen dasselbe Resultat ergaben. Es sei nur eine der Untersuchungen hier angeführt.

Anamnese: Mit 10, 16 und 17 Jahren Lungenentzündung; mit 24 Jahren Typhus, mit 40 Jahren will er schwer erkrankt und dabei 14 Tage lang bewusstlos gewesen sein. Mit 44 Jahren bekam er wiederum Typhus und wurde im hiesigen Hospital behandelt. Er gibt an, seit dieser Zeit nierenleidend zu sein.

Status praesens: Herz: Verbreiterung der Herzdämpfung nach links bis zur Mitte zwischen vorderer Axillarlinie und Mamillarlinie, nach rechts einen Finger breit über den rechten Sternalrand. 1. Ton an der Spitze unrein. 2. Ton an der Spitze lauter als normal. 2. Aortenton deutlich accentuirt, klappend. Ueber der Aorta ein systolisches Geräusch, das an der Spitze deutlicher ist. Leber vergrössert. Harn Eiweiss +, $^1/_2$ ‰, 2300—4000 ccm in 24 Stunden. Kein Fieber.

0,1 g Methylenblau wurden morgens 5 Minuten nach 8 Uhr eingegeben.

I. Ausscheidung 8 h 50'. Höchste Färbungsintensität 11 Uhr. Höchste Grammmenge um 12 Uhr. Recrudescenzen der Färbung stets Morgens, so lange die Ausscheidung dauert. Recrudescenzen der ausgeschiedenen Gewichtsmengen jeweils gegen Abend. Gesammtzeit der Ausscheidung 6 Tage.

Es scheint demnach die Ausscheidung des Methylenblaus im vorliegenden Fall, dessen Diagnose Nephritis interstitialis lautet, eine Verzögerung zu erleiden.

II. Fall. J. Nr. 294. 1897. St. Eu., 45 Jahre.

Anamnese: Vor $1^1/_4$ Jahr Lungenentzündung. Vor $^1/_2$ Jahr bekam Patient plötzlich starke Anschwellung des Bauches, der Füsse und Augenlider. Nach 3 Wochen gingen die Erscheinungen zurück. Darauf 14 Tage lang Arbeit, die er wegen Wiederkehr der Symptome unterbrechen musste. Nach weiteren 14 Tagen war Patient wieder soweit hergestellt, dass er die Arbeit fortsetzen konnte.

Nach 5 Wochen bekam er von Neuem Beschwerden, jedoch ohne dass Anschwellungen auftraten. Dieselben bestanden in Unfähigkeit zu gehen und zu stehen. In der oberen Hälfte des Abdomens empfand er drückende Schmerzen; kein Erbrechen; oftmals Kopfschmerzen; keine Durchfälle.

Status praesens: Keine Oedeme. Harn leicht getrübt; Harnmenge vermehrt. Spec. Gewicht 1006. Spuren von Eiweiss, 2700—3000 ccm Harn pro die. Herz: Die Herzdämpfung reicht vom rechten Sternalrand bis einen Finger breit ausserhalb der linken Mamillarlinie. Töne rein. 2. Ton an der Spitze laut, an der Basis und über der Mitte des Sternums metallisch klappend. Pulsus parvus et tardus. Keine Arteriosclerose.

Diagnose: Interstitielle Nephritis. Patient bekam Morgens 7 Uhr 0,1 g Methylenblau.

Erste Ausscheidung nach 80 Minuten. Erster Höhepunkt der Färbung und zugleich der ausgeschiedenen Grammmenge um $^1/_2$12 Uhr. Recrudescenzen in der Intensität der Färbung und der Ausscheidung der Gewichtsmenge der Ausscheidungen sind vorhanden. Gesammtdauer der Ausscheidung $6^1/_2$ Tage.

Auch hier findet offenbar eine Verzögerung der Ausscheidung statt.

III. Fall. J. Nr. 191. 1897. K. W., 26 Jahre, Melker.

Anamnese: Mit 19 Jahren Brustfellentzündung. Mit 23 Jahren wegen vereiternder Drüsen chirurgisch behandelt; zu dieser Zeit traten Anschwellungen auf, welche sich vor vier Wochen wieder zeigten. Kopfschmerzen.

Status: Ueber mittelgrosser Patient, Gesicht blass, gedunsen, an beiden Unterschenkeln und Füssen ziemlich starkes Oedem.

Harn: ziemlich hellgelb, leicht getrübt, enthält hyaline und Epithelcylinder. Eiweiss bis zu 2 %. Spec. Gewicht 1014—1024. Harnmenge 2300—1500 pro die.

Herzdämpfung von der linken Mamillarlinie bis zum rechten Sternalrand. 2. Pulmonalton laut. 2. Aortenton klingend.

Diagnose: Chronische, parenchymatöse Nephritis. Patient bekam innerlich 0,1 g Methylenblau. In diesem Fall war die ausserordentliche Raschheit der ersten Ausscheidung nach 7 Minuten sehr auffallend. Die höchsten Gewichtsmengen wurden um $^1/_2$10 Uhr ausgeschieden. Die Gewichtsmengen nahmen von dieser Zeit an ziemlich gleichmässig ab, während die Färbung des Harns ziemlich lebhafte Schwankungen zeigte. Nach 2 $^1/_2$ Tagen war in dem stets matt gefärbten Harn kein Methylenblau mehr nachzuweisen.

Hieraus geht hervor, dass das Methylenblau rascher als normal ausgeschieden wurde.

Die Untersuchung dieser drei Fälle ergab demnach bei der chronischen parenchymatösen Nephritis eine Beschleunigung, bei der chronischen interstitiellen Nephritis dagegen eine Verzögerung in der Ausscheidung des Methylenblaus. Obgleich nun aus diesen Resultaten keine allgemeinen Schlüsse gezogen werden dürfen, so gewinnen dieselben doch an Bedeutung, wenn wir mit ihnen die Untersuchungen L. Bard's und L. M. Bonnet's vergleichen.[1]) Dieselben weisen unter Anführung vieler Beispiele darauf hin, dass die Verzögerung der Ausscheidung vieler Stoffe bei Nierenkrankheiten eine längst bekannte Thatsache sei, dass dagegen L. Bard zum ersten Male neuerdings auf die gesteigerte Durchgängigkeit der Nieren bei parenchymatösen Erkrankungen aufmerksam gemacht habe.[2]) L. Bard ist offenbar mit Recht der Ansicht, dass der ungeheure Verlust des Organismus an Eiweiss allmählich zu einer Dyscrasie führt, während bei der Schrumpfniere, die durch Ausscheidung bedeutend geringerer Eiweissmengen ausgezeichnet ist, bei welcher sogar Eiweiss im Harn fehlen kann, mehr die durch Retention giftiger Substanzen veranlasste Urämie eine grosse Gefahr bildet. Diesen Eigenschaften soll eine gesteigerte Durchgängigkeit der Nieren bei chronischer parenchymatöser Nephritis, eine verminderte dagegen bei chronischer interstitieller Nephritis entsprechen.

Bard und Bonnet machten Ausscheidungsversuche mit Jodkalium und Methylenblau. Ersteres wurde quantitativ im Harn be-

1) Archives générales de Médecine. Heft 2 u. 3. 1898. L. Bard et L. M. Bonnet. Recherches et considérations cliniques sur les différences de perméabilité rénale dans les diverses espèces de néphrites.

2) L. Bard, De l'excès de permeabilité du rein dans les néphrites epithéliales. Gaz. hebd. de méd. 1897 p. 494.

stimmt, während die Ausscheidung des letzteren an der Färbung des Harns beobachtet wurde. Beide Substanzen zeigen eine verschiedene Art der Ausscheidung. Beim Jodkalium wurde nur der Moment der ersten Ausscheidung und die Gesammtdauer der Ausscheidung bestimmt, während beim Methylenblau ausser auf den ersten Moment und die Gesammtdauer der Ausscheidung namentlich auf den Zeitpunkt der intensivsten Färbung des Harns sowie auf die Schwankungen in der Intensität der Harnfarbe, die regelmässige oder unregelmässige Abnahme der Ausscheidung von diesem Zeitpunkt ab Rücksicht genommen wurde.

Bard und Bonnet kamen zu dem Resultat, dass das Methylenblau bei chronischer parenchymatöser Nephritis rascher, bei chronischer interstitieller Nephritis dagegen langsamer als normal ausgeschieden wird.

Unter normalen Verhältnissen ist das Methylenblau nach subcutaner Injection von 0,05 g ca. nach $^1/_4$ Stunde im Harn an der Grünfärbung desselben erkennbar, nach 3 Stunden erreicht die Färbung ihre höchste Intensität, die Gesammtdauer der Ausscheidung beträgt 48 Stunden; ausserdem nimmt die Färbung des Harns ganz regelmässig ab, während unter pathologischen Verhältnissen Schwankungen in der Intensität der Färbung, Recrudescenzen, auftreten sollen. Hierdurch unterscheidet sich diese Beobachtung der normalen Ausscheidung wesentlich von den Resultaten, zu welchen wir in der vorliegenden Arbeit gelangten, indem wir hier Schwankungen in der Intensität der Harnfarbe für normal hielten; es ist möglich, dass diese Unterschiede auf die verschiedenen Methoden der Einverleibung des Farbstoffes zurückzuführen sind, indem bei der innerlichen Darreichung desselben durch unregelmässige Resorption vom Darmcanal aus Unregelmässigkeiten in der Ausscheidung hervorgerufen werden können. Trotz dieser Möglichkeit darf man jedoch an der Richtigkeit der Beobachtung Bard's und Bonnet's zweifeln, da ja die Harnmenge auf die Färbung von grossem Einfluss ist, abgesehen davon, dass, wie oben dargelegt wurde, die Färbung des Harns allein für die Beobachtung unwesentlich ist. Ich möchte daher die regelmässige Abnahme der Färbungsintensität des Harns unter normalen Verhältnissen auch bei subcutaner Injection des Methylenblaus bezweifeln.

Es dürfte nicht ohne Interesse sein, auf Grund unserer physiologischen und pathologisch-anatomischen Kenntnisse eine Erklärung unserer Resultate zu versuchen.

Jedenfalls sind die oben beschriebenen Arten der Ausscheidung

des Methylenblaus bei der chronischen parenchymatösen und chronischen interstitiellen Nephritis diejenigen Formen, welche am meisten in die Augen springen. Das genauere Studium der Ausscheidung wird zeigen, dass die Verhältnisse in Wirklichkeit sehr complicirt sind. Wir wissen ja auch, dass die pathologische Anatomie der Nierenkrankheiten der Forschung sehr grosse Schwierigkeiten bietet, dass eine scharfe Trennung verschiedener Krankheitsbilder oft nicht möglich ist. So kann man eigentlich nicht schlechthin von einer chronischen parenchymatösen oder chronischen interstitiellen Nephritis reden, denn bei ersterer sind meist auch interstitielle Veränderungen, bindegewebige Wucherungen, besonders in vorgerückteren Stadien Obliteration von Harncanälchen und Glomerulen vorhanden, während letztere degenerative Veränderungen am Epithel zeigt. Je nach der Behandlung eines Schnittpräparats kann man das gleiche mikroskopische Bild für eine parenchymatöse oder für eine interstitielle Nephritis halten. Der Name bezeichnet daher eigentlich nur das Vorwiegen des einen oder des anderen Processes.

Nach Ziegler[1]) bilden bei der chronischen parenchymatösen Nephritis degenerative Veränderungen am secernirenden Parenchym, namentlich die fettige Degeneration, das Wesen der Erkrankung, während bei der chronischen interstitiellen Nephritis partielle Verödung des secernirenden Parenchyms, Hypertrophie und zellige Infiltration des Bindegewebes vorherrschen; jedoch sind auch hier degenerative Veränderungen am Parenchym vorhanden. Also dort vorwiegend fettige Degeneration des Parenchyms, hier Atrophie des Parenchyms und bindegewebige Wucherung. Dazu kommt, dass bei der chronischen parenchymatösen Nephritis die Nieren diffus erkrankt sind, während bei der chronischen interstitiellen Nephritis die pathologischen Veränderungen heerdweise auftreten.

Auf Grund dieser pathologisch-anatomischen Thatsachen und der Heidenhain'schen Versuche, nach welchen das Harnwasser von den Glomeruli, die festen Substanzen dagegen von den Tubuli contorti I. und II. Ordnung sowie dem aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife ausgeschieden werden, lassen sich die Ausscheidungsverhältnisse des Methylenblaus etwa folgendermaassen erklären.

Haben wir eine reine chronische Glomerulonephritis, so muss unter der Voraussetzung, dass die Glomeruli nur das Harnwasser liefern, die Ausscheidung sich der normalen annähern, da die cubi-

1) Dr. Ernst Ziegler, Lehrbuch der spec. patholog. Anatomie. Jena 1895. S. 766 f. u. S. 772 f.

schen Epithelien der Harncanälchen, durch welche wahrscheinlich das Methylenblau ausgeschieden wird, intact sind. Da jedoch bei der chronischen Glomerulonephritis in Folge der fettigen Degeneration sowohl der Endothelien als auch des Glomerulusepithels, welches die Gefässschlingen überzieht, die normale Function verloren geht, was sich durch das Vorhandensein von Eiweiss im Harn documentirt, so geht wahrscheinlich auch das Leukomethylenblau des Blutes durch die Glomeruluscapillaren hindurch in das Harnwasser über; in Folge dessen ist bei dieser Form eine Beschleunigung der Ausscheidung und eine relative Zunahme des Leukoproductes zu erwarten.

Im Falle einer ausgesprochenen chronischen parenchymatösen Nephritis, bei welcher die meisten Epithelien der Glomeruli und der Harncanälchen, sowie zum Theil auch die Endothelien der Glomeruluscapillaren und der peritubulären Capillaren verfettet sind — es entspricht diese Art der Entzündung der grossen weissen Niere —, darf man annehmen, dass der Widerstand der Passage des Farbstoffes durch die cubischen Epithelien fehlt und das Leukoproduct aus den Capillaren direct in die Canälchen transsudirt. Dabei setzen wir voraus, dass die im Harn sichtbare Oxydationsstufe auf dem Wege durch die cubischen Epithelien durch den Stoffwechsel derselben oxydirt werde und die Capillarendothelien das Leukoproduct passiren lassen, ohne es chemisch zu verändern. Auch in diesem Fall muss dann das Methylenblau rascher als normal ausgeschieden werden und die Reductionsstufe muss in relativ grösserer Menge vorhanden sein als unter normalen Verhältnissen. Bedenken wir noch, dass das Leukomethylenblau auch die Glomeruluscapillaren passirt, so erscheint uns eine ausserordentlich rasche Ausscheidung des Methylenblaus recht wohl möglich. Dass ausserdem bei der Passage des Leukoproductes durch die verfetteten Epithelien die Oxydation unterbleibt, dafür spricht schon die fettige Degeneration an sich, welche ja der Ausdruck ist für eine unvollständige Oxydation, für das Fehlen von Sauerstoff.

Hiermit stimmt auch die Beobachtung überein, dass der Harn bei parenchymatöser Nephritis nie die intensive Blaufärbung annimmt wie unter normalen Verhältnissen.

Aber auch hier liegen die Verhältnisse nicht so einfach, dass man schlechthin sagen kann: Bei der chronischen parenchymatösen Nephritis geht die Ausscheidung rascher vor sich als normal, das Leukoproduct nimmt im Verhältniss an Menge zu.

Ueber die Ursachen vieler Symptome der Nierenkrankheiten sind wir noch im Unklaren, so z. B. über die Entstehung des Hydrops.

Zweifellos hemmt die Verstopfung zahlreicher Nierencanälchen die Ausscheidung des Harns, aber es wurde andererseits experimentell nachgewiesen, dass doppelseitige Unterbindung der Ureteren keinen Hydrops hervorruft. Durch Cohnheim's Versuche ist man zur Ansicht gelangt, dass die durch den grossen Eiweissverlust, der oft täglich 30 g beträgt, hervorgerufene Dyscrasie, einen Austritt von Serum aus den Gefässen in die Gewebe durch die durchlässig gewordene Gefässwand hindurch bewirkt. Der Hydrops soll sich also in Folge degenerativer Veränderungen an den Gefässen ausbilden. Von dieser Anschauung ausgehend muss dann auch das Methylenblau, welches aus den Gefässen in die umgebenden Gewebe übergeht, ausserordentlich viel langsamer ausgeschieden werden als normal. Ob dies der Fall ist, muss die Erfahrung lehren. Denn es lässt sich auch denken, dass das Methylenblau nicht mehr in die Gewebe transsudirt, wenn der Hydrops zur Zeit der Einnahme des Farbstoffes schon vollständig ausgebildet ist.

Eine einfache Erklärung der Ausscheidung des Methylenblaus ist daher entsprechend unserer noch mangelhaften Kenntniss über die Entstehung der verschiedenen Symptome der Nierenkrankheiten nicht möglich. Es ist jedoch zu erwarten, dass nicht nur Complicationen des Krankheitsverlaufes die Ausscheidung des Methylenblaus zu ändern vermögen, sondern dass auch je nach dem Stadium der Krankheit die Ausscheidung sehr verschieden ist, z. B. bei der chronischen parenchymatösen Nephritis je nach dem Fehlen oder Vorhandensein von interstitiellen Veränderungen. Eine aus einer chronischen parenchymatösen Nephritis hervorgegangene secundäre Schrumpfniere wird die gleiche Art der Ausscheidung des Methylenblaus zeigen wie eine primäre Schrumpfniere.

Eine Niere, die sich in einem Stadium zwischen der typischen weissen Niere und der exquisiten secundären Schrumpfniere befindet, muss eine Combination beider Ausscheidungsarten zeigen.

Was die Erklärung der verlangsamten Ausscheidung des Methylenblaus bei der chronischen interstitiellen Nephritis betrifft, so fällt dieselbe mit der Erklärung der längst bekannten Thatsache zusammen, dass in Fällen von Schrumpfniere zahlreiche Stoffe bedeutend langsamer als normal ausgeschieden werden. Das Krankheitsbild der Urämie ist durch Zurückhaltung giftig wirkender Producte der regressiven Metamorphose im Blute bedingt, die normal immer rechtzeitig ausgeschieden werden, so dass ihr Procentgehalt im Blute nie über ein bestimmtes Maass steigt. Wenn das Herz gesund ist, kann sich der Organismus in dieser gefährlichen Lage

helfen und zwar durch eben diese giftigen Stoffwechselproducte, welche eine Contraction der peripheren Arterien hervorrufen sollen; hierdurch steigt der Blutdruck, wenn das Herz den vergrösserten Widerstand im Kreislauf zu überwinden vermag.

Fraglos bewirkt diese Steigerung des Blutdrucks nicht nur eine vermehrte Ausscheidung des Harnwassers, sondern auch eine gesteigerte Ausscheidung der zurückgehaltenen giftigen Substanzen, indessen bleibt die Menge der ausgeschiedenen, die Urämie veranlassenden Stoffe hinter dem normalen Maass zurück, obgleich die Harnmengen bis auf 4000 ccm pro die steigen können. Die Concentration der im Blute zurückgehaltenen Stoffe wird daher bei der Schrumpfniere erhöht, was jedoch für die Erhaltung des Lebens des Patienten insofern von Wichtigkeit ist, als dadurch der Blutdruck erhöht und eine stärkere Ausscheidung Urämie hervorrufender Stoffe bedingt wird.

Ebenso wie diese Substanzen wird auch das Methylenblau im Blute zurückgehalten.

Diese Retention dürfte sich dadurch erklären lassen, dass das Harnfilter bei Schrumpfniere oft ganz ausserordentlich verengt ist, so dass oft unter dem der bindegewebigen Wucherung mit Schrumpfung verfallenen Nierengewebe nur noch sehr spärliche normale Gewebsinseln vorhanden sind.

Während jedoch durch den gesteigerten Blutdruck eine übernormale Menge Harnwasser durch die an Zahl verringerten Glomeruli hindurchgetrieben werden kann, können die gelösten Stoffe die kubischen Epithelien nicht einmal so rasch passiren, dass wenigstens normale Gewichtsmengen ausgeschieden werden. Die Folge davon ist eine Verzögerung der Ausscheidung.

Unsere Kenntnisse über die Ausscheidung des Methylenblaus sind, wie aus der vorliegenden Arbeit hervorgeht, noch ziemlich unbedeutend. Dennoch dürfte dieselbe aber zeigen, dass das Studium der Ausscheidung dieses Farbstoffes durch die Nieren des Interessanten sehr viel bietet und man zu der Hoffnung berechtigt ist, durch die genaueste Untersuchung möglichst zahlreicher Krankheitsfälle, zumal wenn dieselben auch dem pathologisch-anatomischen Studium zugänglich sind, die Diagnostik der Nierenkrankheiten wesentlich fördern zu können.

Zum Schlusse möge es mir noch gestattet sein, sowohl für die Stellung des interessanten Themas als auch für die gütigen Rathschläge bei der Arbeit Herrn Geh. Hofrath Prof. Dr. Bäumler meinen tiefsten Dank auszusprechen.

IV.

Das latente Fieber bei der chronischen Tuberkulose.

Aus der medicinischen Klinik des Prof. Maragliano in Genua.

Von

Dr. Stefano Mircoli,

Assistenten.

Ueber die Temperatur bei der Tuberkulose.

Nach den neuesten Anschauungen wird das Fieber als eine Modification des Stoffwechsels angesehen, der sich viele Erscheinungen mannigfacher, namentlich aber nervöser Natur zugesellen.

Unter diesen ist die wichtigste und gewöhnlichste eine Störung der wärmeregulirenden Kräfte des Organismus. In früheren Zeiten wurde das Fieber allgemein als eine conditio sine qua non für das Vorhandensein von Tuberkulose angesehen, ebenso wie für die Ausbildung der meisten infectiösen Krankheiten. Man gab wohl die Möglichkeit einer mehr oder weniger ausgesprochenen Prädisposition für die Lungentuberkulose ohne das Bestehen von Fieber zu, leugnete jedoch, dass wirkliche Tuberkulose ohne Fieber vorkommen könne. Trotzdem hatte man ohne irgend welche Schwierigkeiten fieberlose Processe in der Leber, Milz, im Peritoneum, in den Knochen, in den Gelenken, in den Lymphdrüsen als tuberkulöse angesehen und nahm an, dass sie, diesen Character bewahrend, Jahre hindurch sich erhalten können.

Woher rühren diese Gegensätze in der Auffassung der Erscheinungen?

Der Erste, welcher von einem klinischen Standpunkte sich entschieden gegen jenes Axiom aussprach, war Prof. Maragliano, welcher auch die Wichtigkeit der Temperaturerhöhungen der sog. Tertiärperiode der Lungentuberkulose hervorhob und seine Aufmerksamkeit auf die secundären Infectionen richtete, welche von den gewöhnlichen pyogenen Mikroorganismen hervorgerufen werden. Ich selbst konnte schon seit 1896 das Fehlen des Fiebers in vielen

Fällen von unzweifelhafter Lungentuberkulose constatiren, und zwar in der Privatpraxis, wo man viel leichter als in den Hospitälern Anfangsstadien derselben zu beobachten Gelegenheit hat. Vor Allem konnte ich mich davon überzeugen, dass es sich in vielen Fällen von sog. Prädisposition, um Tuberkulose ohne Begleitung von Fieber handelte; die Kranken hatten gar keine Ahnung von ihrem Uebel, sie consultirten mich wegen ganz anderer Krankheiten, z. B. Neuralgien, Pleuritis, Magenkrankheiten u. s. w.

Auf Anrathen des Herrn Prof. Maragliano habe ich während des abgelaufenen Schuljahres diese Beobachtungen, und zwar auch experimentell, fortgesetzt und möchte im Folgenden die Resultate meiner Untersuchungen kurz mittheilen.

Tuberkulöse Gifte und Temperatur bei der Tuberkulose.

Ueber die Art und Weise des Einflusses des tuberkulösen Processes auf das thermische Gleichgewicht beim Menschen und bei den Thieren besitzen wir schon ziemlich genaue Kenntnisse.

Die durch den Zerfall der Bacillen entstehenden Proteine üben pyrogene Wirkung aus. Die diesbezüglichen Studien wurden in genialer Weise von Maffucci begonnen und von anderen hervorragenden Forschern (Strauss, Prudden-Hodenpyl, Babes) bestätigt.

Den Untersuchungen des Herrn Prof. Maragliano folgend, konnte auch ich nicht nur die Entstehung von Fieber nach Inoculation von abgestorbenen Bacillen constatiren, sondern konnte auch, wie übrigens schon Babes nachwies, mich davon überzeugen, dass durch abgestorbene Bacillen Fieberanfälle rascher und in intensiverem Grade hervorgebracht werden können als durch lebende Bacillen.

Die Ursache dieser Erscheinung ist übrigens erklärlich, denn der abgestorbene Bacillus kann von den organischen Säften leichter durchdrungen werden; es bietet derselbe keinen Widerstand mehr und gibt deshalb rascher die in im enthaltenen Gifte ab.

Das alte und neue R. Tuberkulin von Koch, sowie jene wässerige des Prof. Maragliano bestätigen die pyrogene Kraft der tuberkulösen Proteine, denn es ist verständlich, dass viele abgestorbene oder lebende Bacillen innerhalb des Organismus durch Phagocytose oder metabolische Processe zerstört werden, während sie ausserhalb des Organismus durch höhere Wärmegrade zu Grunde gehen.

2. Eine andere Substanz oder Gruppe von Substanzen, welche die Temperatur im entgegengesetzten Sinne zu beeinflussen vermag, d. h. Hypothermie hervorruft, wird von den tuberkulösen Toxinen dargestellt, deren Entdeckung wir Prof. Maragliano verdanken. Prof. Maragliano war es auch, welcher zuerst die toxischen und namentlich die hypothermisirenden Eigenschaften derselben nachgewiesen hat. Genauere Untersuchungen bezüglich der Toxine wurden dann im verflossenen Jahre von Schweinitz und Dorset angestellt, welche die von Prof. Maragliano constatirte hypothermisirende Action bestätigen und ausserdem nachweisen konnten, dass dieselbe von einer Substanz abhängig sei, welche chemisch der Teratonsäure gleich ist. Das Toxin, welches als Gradmesser der Vitalität der Bacillen und ihres Stoffwechsels angesehen werden kann, wird ohne Unterbrechung immer wieder neu gebildet und geht fortwährend in den Kreislauf über; dasselbe beeinflusst in Folge dessen auch in sehr constanter Weise den Organismus. Für die Wirksamkeit der Proteine ist hingegen nothwendig, 1. dass die Bacillen abgestorben seien und 2. dass der Organismus sie auflöse. Die biologische Action derselben ist deshalb beschränkt und von Zufälligkeiten abhängig. Hiermit soll jedoch nicht behauptet werden, dass alle in den Bacillen enthaltenen Substanzen eine Steigerung der Temperatur hervorrufen, und dass hingegen die in den Culturflüssigkeiten enthaltenen eine entgegengesetzte Wirkung ausüben; es muss vielmehr zur richtigen Beurtheilung der Thatsachen die Endwirkung vor Augen gehalten werden, die aber durch Summirung mehrerer Faktoren erzielt wird.

Ich möchte hier die Aufmerksamkeit auf die klinische Bedeutung der die Temperatur herabsetzenden Substanzen lenken, welche bis jetzt in der Medicin einigermaassen unterschätzt wurde und zwar in Folge der schon seit langer Zeit eingewurzelten Idee, dass das einzig characteristische Moment des Fiebers in einer Erhöhung der Temperatur bestehe. Man vergass, dass auch die Infectionskrankheiten, welche als Typen der fieberhaften Krankheiten gelten, wie z. B. der Typhus, die Febris recurrens, die durch Staphylo- und Streptococcen verursachten Septikämien u. s. w., während ihres ganzen Verlaufes oder während bestimmter Phasen entweder ganz ohne Temperatursteigerung, ja sogar unter den Erscheinungen einer Herabsetzung der Temperatur verlaufen können. Man würdigte auch nur zu wenig die Thatsache, dass gewisse Infectionen, z. B. die Syphilis, Diphtheritis, die Infection mit Bacillus coli Formen aufweisen, welche lange andauern und constant oder meistens fieberlos

verlaufen oder sogar eine Herabsetzung der Temperatur zeigen, so dass, wenn bei denselben eine Temperatursteigerung statthat, diese von der Wirkung pyogener Factoren abhängig ist.

3. Ausser den Substanzen, welche in den Bakterien vorkommen, kennen wir noch andere organische Substanzen, welche gleichfalls eine Steigerung der Temperatur hervorzurufen im Stande sind. So z. B. die Milch, Peptone, Extracte von Geweben, das Nuclein, Eieralbumin, Fibrinferment; andere Körper hingegen, wie z. B. der Harn, die Galle, Schlangengift, setzen die Temperatur herab.

Da nun die Stoffwechselprodukte in den Zellen krankhafter Heerde steigernd auf die Temperatur wirken, so ist es verständlich, dass alle jene Processe, welche durch Congestion, Irritation u. s. w. Zersetzungsprocesse befördern, direct zu Hyperthermie führen müssen.

Bezüglich des Tuberkulösen können wir sonach drei Arten von Factoren unterscheiden, welche gleichzeitig und in verschiedener Weise thätig sind:

a) Die (nur wenig zahlreichen) Proteine, welche in vorwiegender Weise steigernd auf die Temperatur wirken.

b) Die Toxine, welche die Temperatur vorwiegend herabsetzen und zahlreicher als die Proteine sind.

c) Organische Producte, welche namentlich durch die nekrotisirende Thätigkeit der tuberkulösen Gifte erzeugt werden, und grösstentheils die Temperatur steigern.

Wenn man erwägt, dass der Bacillus tuberculosis im Gegensatz zum Bacillus der Influenza und der Lungenentzündung eine lange Lebensdauer besitzt, also nur langsam zerfällt, dann ist es begreiflich, dass die Toxine zahlreicher sind als die Proteine.

Sehen wir nun, wie sich spontan die Temperatur bei tuberkulösen Thieren verhält.

Die Temperatur bei tuberkulösen Thieren.

Beim Studium dieser Frage müssen wir uns an das Thierexperiment halten, da beim Menschen nie der Zeitpunkt bestimmt werden kann, in welchem der Bacillus zu einem pathogenen Agens wird. Ich beobachtete die Temperaturverhältnisse bei ungefähr 120 Meerschweinchen, welche mit Bacillen, und zwar mit verschiedenen Quantitäten ($^1/_2$, 1, $2^1/_2$ mgr), durch subcutane Inoculation inficirt wurden. Diese systematischen Untersuchungen finden ihre Berechtigung in einer Thatsache, die ich bei Gelegenheit anderer

Untersuchungen constatiren konnte, dass nämlich Apyrexie keine seltene Erscheinung bei künstlich tuberkulösen Thieren sei. Die Temperaturverhältnisse, wie sie sich je nach der Intensität der Infection in den ersten 8—10—13 Tagen zeigen, können nicht in Rechnung gezogen werden, da jene Zeit nothwendig ist, damit die Thiere tuberkulös werden, die Bacillen sich acclimatisiren und die übertragenen Gifte ihre Wirkung entfalten können u. s. w.

Es kann jedoch trotzdem behauptet werden, dass bei geringgradigen Infectionen in den ersten zwei, und bei noch leichteren Formen, in den ersten drei Wochen Apyrexie vorherrscht und dass die Curven nur hier und da, und zwar in unregelmässiger Weise, auch Erhöhungen aufweisen; letztere können nur bei intensiven Infectionen constatirt werden.

Die normale Mastdarmtemperatur ist beim Meerschweinchen hier in Genua, wo das Klima ein gemässigtes ist, im Winter = 38—38,1, im Frühling und im Herbst = 38—38,7, im Sommer = 38,5—39.

Die erhaltenen Resultate lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Wenn die Infection eine intensive ist (Injection von $2^1/_2$ mgr subcutan in der Oberschenkelgegend), dann beginnt in der zweiten Woche eine Temperaturerhöhung, die bald zu-, bald abnimmt, aber in fast continuirlicher Weise bis zum Tode, der zwischen dem 20. und 30. Tage erfolgt, anhält.

2. Bei Infectionen mittleren Grades (1 mgr) ist anfangs wohl Temperaturerhöhung vorhanden, später aber sind die Curven vorwaltend apyretisch, um dann nochmals, und zwar kurz vor dem Tode, der zwischen dem 2. und 3. Monate eintritt, in die Höhe zu steigen. Dieser Fiebertypus hat also einen remittirend-intermittirenden Character.

3. Bei Infectionen von noch leichterem Grade ($^1/_2$ mgr), bei Anwendung nicht starker Culturen, ist der Verlauf in typischer Weise apyretisch (mit nur sehr seltenen Temperaturerhöhungen), während der ganzen Dauer der Erkrankung, die sich auf 4—6 Monate erstrecken kann.

Es folgt also aus dem Studium der Temperaturverhältnisse bei 120 Meerschweinchen, die verschiedenen Infectionsgraden unterlagen:

1. Andauernde Temperaturerhöhungen kommen bei ganz acuten Formen vor, die durch intensive Infectionen hervorgebracht werden.

2. Apyrexien sind prävalirend bei Infectionen mittleren Grades mit Bacillenculturen.

3. Apyrexie ist als Norm, Temperaturerhöhung als seltene Aus-

nahme (wenigstens in den letzten $^3/_4$ des Verlaufs) anzusehen, bei langsam ablaufenden Formen, d. h. bei schwachen oder bei sehr beschränkten Infectionen mit denselben Culturflüssigkeiten. Rücksichtlich des Verhältnisses zwischen den Temperaturcurven und den anatomischen Läsionen bei Meerschweinchen konnte ich bei allen drei Kategorien der Tuberkulose mit der grössten Sicherheit constatiren, dass zwischen der Ausdehnung der anatomischen Veränderungen und den Temperaturcurven nicht nothwendiger Weise Beziehungen vorhanden sein müssen, ja dass sogar sehr bedeutende und mehrfache Localisationen in den Eingeweiden vorkommen können, ohne dass Fiebererscheinungen nachweisbar seien. Hingegen zeigt sich der Organismus sehr empfindlich bei weit ausgedehnten und plötzlich auftretenden Alterationen, welche eine Infection an den einzelnen Organen hervorruft (Tuberkulinisationsfieber).

Es wäre logisch anzunehmen, dass eine rasch auftretende Infection hohe Temperaturen und im Gegentheile eine langsam entstehende nur geringe Temperaturerhöhungen hervorrufe. So z. B. ist der Typhus und auch die Lungenentzündung, selbst wenn sie nur in leichten Formen auftreten, immer von mehr oder weniger hohem Fieber begleitet. Bei der Tuberkulose jedoch, die immer von relativ langer Dauer ist, gestalten sich die Verhältnisse sowohl bei der rasch als auch bei der langsam sich entwickelnden Form anders, da der Organismus immer Zeit genug hat, um sich den neuen, in ihm circulirenden toxischen Substanzen zu accommodiren.

Es ist begreiflich, dass die Temperaturverhältnisse nicht so sehr von der Ausdehnung der anatomischen Processe, als vielmehr von der Wirkungsweise der tuberkulösen Gifte, welche sie hervorrufen, abhängen.

Ueber die thermische Vulnerabilität beim tuberkulösen Meerschweinchen.

Mit Rücksicht auf den Umstand, dass die experimentell hervorgerufene Tuberkulose keinen sehr acuten Character hat, dass dieselbe in der Mehrzahl der Fälle, und zwar trotz ausgedehnter anatomischer Läsionen, ohne Temperaturerhöhung abläuft, ist wohl die Frage berechtigt, ob dieser scheinbare Gleichgewichtszustand der Temperatur constant bleibt oder ob derselbe leicht Alterationen erleidet? Es könnte ja unter normalen Umständen das erstere der Fall sein, und es könnten im Gegentheile bei infectiösen Processen die wärmeregulirenden Systeme Veränderungen unterworfen sein.

Untersuchungen in dieser Richtung, und zwar vom chemischen Standpunkte aus, wurden von mehreren Seiten angestellt. Matthes-Roncagliolo hat mittelst Peptonen, Krell mit sterilisirter Milch, Hòrbaczewsky mit Nuclein in deutlicher Weise die thermische Vulnerabilität des tuberkulösen im Vergleiche mit dem gesunden Thiere nachweisen können.

Diese Studien stossen jedoch an eine nicht unbedeutende Schwierigkeit, die von dem Vorhandensein eines unbekannten Agens abhängig ist, das als möglicher Beobachtungsfehler in Rechnung gezogen werden muss. Wir kennen nämlich nicht die Quantität der im tuberkulösen Organismus circulirenden Gifte, sondern bloss eine Resultante derselben. So z. B. können, den gewöhnlichen Gleichgewichtszustand als Basis annehmend, 100 Theile Protein und 100 Theile Toxin sich ebenso compensiren, wie 10 Theile derselben Substanzen; in beiden Fällen jedoch können, beim Auflösen des Gleichgewichtszustandes aus irgend einer Ursache, beide Factoren nicht nur selbständig wirken, sondern sie können auch auf chemischem Wege neue Umwandlungen erfahren. Aus dem Gesagten wird man leicht begreifen, dass die Grundbedingungen des Experimentes nicht auf sicherer Basis beruhen.

Ich wandte deshalb ein anderes Mittel bei meinen Untersuchungen an und studirte den Einfluss der Temperatur der Umgebung, beziehungsweise den Einfluss der gemässigten Wärme und Kälte auf tuberkulöse Thiere. Zu diesem Zwecke hielt ich tuberkulöse Meerschweinchen 10 Minuten lang während der apyretischen Periode in einem Thermostaten bei 34°, um die Wirkung der Wärme zu beobachten, und zum Studium des Einflusses der Kälte gleichfalls 10 Minuten lang in einem metallischen Gefässe, dessen Grund auf Eis ruhte.

Durch Messung der Temperatur im Rectum vor und nach dem Experimente bei tuberkulösen und gesunden Meerschweinchen konnte ich feststellen, dass unter absolut gleichen Bedingungen die apyretischen tuberkulösen Meerschweinchen sich von den gesunden dadurch unterschieden, dass sie in geringerem Grade Erhöhungen und Erniedrigungen der Temperatur erleiden. Ausserdem konnte ich die überraschende Thatsache constatiren, dass durch die Wärme zuweilen eine Herabsetzung der Temperatur im Rectum erfolgt, wie das folgende Beispiel es zeigt:

Exper. 31. Mai. Temperatur = 39 vor dem Einlegen des Thieres in den Thermostaten, Temperatur = 38,8 nach dem Verweilen in demselben.

Weitere Untersuchungen bestätigten nicht nur, dass kein Beobachtungsfehler vorlag und dass jener Befund keine ganz aussergewöhnliche Erscheinung darstelle, sondern ergaben noch ausserdem, dass die Kälte eine entgegengesetzte Wirkung erzeuge, d. h. die Temperatur im Rectum erhöhe. Scheinbar handelte es sich um ein paradoxes Phänomen, und ich zweifelte anfangs an der Bedeutung desselben, in der Annahme, dass Unregelmässigkeiten in der Vertheilung der Wärme vorliegen könnten, Unregelmässigkeiten in der Irradiation an der äusseren Oberfläche und im Innern des Körpers, welche sich auch compensiren konnten. Ungeachtet der schon gemachten Arbeit begann ich deshalb neuerdings die Experimente und maass gleichzeitig die Temperatur im Rectum und in der Leistenbeuge. Diese Untersuchungen ergaben, dass, obwohl in der Mehrzahl der Fälle die tuberkulösen Meerschweinchen eine geringere Disposition für die Zu- oder Abnahme der Temperatur zeigen, jene oben erwähnte paradoxe Erscheinung einfach auf eine Störung des Gleichgewichtes zwischen der inneren und der äusseren Temperatur zurückzuführen sei, bei Summirung beider jedoch die Thatsache hervorgehe, dass die Kälte immer zur Herabsetzung und die Wärme zur Erhöhung der Temperatur führe, wenn auch beim Einflusse der Wärme ein ganz geringer Grad von Erkältung wahrzunehmen ist.

Ganz sicher konnte ich ferner nachweisen, dass bei apyretischen Meerschweinchen, die weder einer erhöhten noch einer niedrigeren Temperatur ausgesetzt werden, die Temperatur in der Leistengegend spontan höher ist als im Mastdarme.

Es ist nicht hier der Ort, denjenigen Ursachen nachzuforschen, welche die geringere thermo-thermische Reaction tuberkulöser Meerschweinchen im Vergleiche mit gesunden Thieren, und die erwähnten paradoxen Erscheinungen herbeiführen. Mit Sicherheit geht jedoch aus den Untersuchungen hervor, dass die wärmeregulirenden Factoren bei tuberkulösen Meerschweinchen alterirt sind, trotzdem dass die Temperaturerscheinungen das Entgegengesetzte glauben lassen. Und da bei derselben Temperatur verschiedene Thiere nicht nur eine verschiedene Ausbreitung der anatomischen Läsionen zeigen, sondern verschiedene Quantitäten tuberkulösen Giftes enthalten können, wobei sie bei einer Temperatur von 38,5° verbleiben, so muss angenommen werden, dass ein thermischer Gleichgewichtszustand besteht, und dass dieser von einem Contraste der die Temperatur erhöhenden und erniedrigenden Substanzen abhängig ist. Dieselben paralysiren ihre eigenen individuellen Effecte aber

ohne dass sie deshalb aufhören würden, auf die wärmeregulirenden Kräfte schädlich einzuwirken.

Dass apyretische tuberkulöse Meerschweinchen sehr verschiedene Quantitäten von Gift enthalten können, ohne deshalb Temperaturverschiedenheiten zu zeigen, geht aus einer Thatsache hervor, die ich oft nachweisen konnte, und die schon von Koch beobachtet worden ist. Während nämlich zur Tödtung eines tuberkulösen Meerschweinchens im Mittel 0,25—0,30 % Tuberkulin nothwendig ist, genügen zuweilen 2 Tropfen oder sogar Bruchtheile eines Tropfens, um das Thier plötzlich umzubringen und zwar unter den Erscheinungen ganz bedeutender Temperaturerhöhungen, obwohl dasselbe äusserlich und auch bezüglich der anatomischen Läsionen unter denselben Verhältnissen sich befand wie Meerschweinchen, zu deren Tödtung 0,20 % Tuberkulin nothwendig ist.

Ueber die thermische Association.

Diese Untersuchungen habe ich noch weiter ausgedehnt, um zu sehen, welche Wirkung auf ein tuberkulöses Thier Gifte ausüben, die Culturen von solchen Bakterien entnommen werden, welche beim Menschen oft gleichzeitig mit der Tuberkulose auftreten, z. B. Bacterien des Typhus, des Staphylo- und Streptococcus. Gegenwärtig möchte ich mich bloss auf die Typhusbakterien beschränken, und werde auf den Staphylo- und Streptococcus in einer anderen Arbeit, in welcher ich über die Combination der Tuberkulose mit anderen Krankheiten zu handeln gedenke, näher eingehen.

Bekanntlich kann man beim Menschen im Falle eines Typhus, der am Ende eines fast ganz normalen Verlaufes einer allmählichen Lösung der Temperaturerscheinungen eine Exacerbation derselben zeigt, eher als an ein Recidiv (gegen welches der Organismus immun sein sollte) an das Auftreten von Tuberkulose denken. Wenn man nun einem tuberkulösen Meerschweinchen eine sterilisirte Cultur von Typhusbakterien inoculirt, und zwar eine Quantität, die für das gesunde Thier von indifferenter oder kaum zu nennender Bedeutung ist, dann sieht man, dass beim tuberkulösen Meerschweinchen Temperaturerhöhungen vorkommen, die kaum durch das Tuberkulin erreicht werden können.

Das Typhustoxin ist also im Stande intensive fieberhafte Processe herbeizuführen, die den durch das Tuberkulin erzeugten nur wenig nachstehen.

Inoculation von Typhusbakterienculturen. 1 ccm = 1 ctgr Pepton.

Stunde	Gesundes Meerschweinchen	1. Tuberkulöses Meerschweinchen	2. Tuberkulöses Meerschweinchen
7½	38,7	39	38,8
11½	38,7	39,5	39
2	38,8	41,5	40,6
4	39,1	39,2	39,6
5 ctgr Pepton ergaben vorher:	39	40	40

Die Apyrexie bei tuberkulösen Kaninchen.

Ein sicheres Mittel zur Tödtung der Kaninchen durch Lungentuberkulose besteht in der Injection starker Quantitäten von Bacillen (im Mittel 5—6 ctgr) in die Randvenen der Ohrenmuschel derselben. Nach 1—2 Monaten werden die Lungen in eine weisse käsige, härtliche Masse, welche die Tuberkulose im vorgeschrittensten Stadium characterisirt, umgewandelt. Es genügt bei solchen Kaninchen ein leiser Druck auf den Thorax, um sie zu tödten, weil in dem zum grössten Theile luftleeren Parenchym der Lungen nur eine ganz kleine Quantität von atmosphärischer Luft enthalten ist. Der ganze Process jedoch kann ohne irgend eine Temperaturerhöhung ablaufen. In gleicher Weise verlaufen die Infectionen bei Inoculation am Oberschenkel oder in der Bauchhöhle.

Das Fieber kann beim Kaninchen auftreten 1. in jedem Stadium der Tuberkulose, wenn accidentelle Infectionen durch Staphylo- oder Streptococcus vorhanden sind, die sehr ausgebreitete und schwere Poliorromenitis hervorrufen, und am häufigsten die Todesursache bei extrapulmonären Tuberkulosen abgeben.

Auf dieses experimentell hervorgebrachte hectische Fieber soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, da ich von demselben in einer anderen Arbeit, in welcher von mikrobischen Associationen die Rede sein wird, handeln werde.

2. Wenn in den letzten Lebenstagen des Thieres die peripheren eiterig-käsigen Heerde durch Abnahme der Widerstandsfähigkeit der Gewebe resorbirt werden, und in Folge dessen die zerfallenen organischen Substanzen und zerfallenen Bakterien auf das Nervensystem einwirken.

Der grosse Unterschied in der Temperatur bei tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen muss dem Umstande zugeschrieben werden, dass das Meerschweinchen eben in hohem Grade empfindlich ist. Da in dessen Eingeweiden die krankhaften Processe rasch ab-

laufen, so sind in denselben neben den Toxinen in reichlicher Menge auch Zersetzungsproducte (Nucleine, Albumine u. s. w.) vorhanden, und das Fieber beim Meerschweinchen ist deshalb zum Theile durch eine necrobiotische Auto-Intoxication bedingt.

Es geht aus diesen Experimenten hervor:

A. Dass beim Kaninchen apyretische Tuberkulose und zwar auch in den Lungen vorkommt.

B. Beim Meerschweinchen hingegen, dessen wärmeregulirenden Systeme von empfindlicher Natur sind und das der Tuberkulose in höchstem Grade zugänglich ist, hat diese in ganz acuten Formen meistens einen fieberhaften Character; in den subacuten Fällen verläuft sie ohne Fieber und ist constant fieberlos auch bei den langsam verlaufenden Formen. Trotz der Apyrexie werden die wärmeregulirenden Systeme stark angegriffen.

Latente Pyrexie bei der chronisch tuberkulösen Broncho-Pneumonie beim Menschen.

Die Frage ob bei der Lungentuberkulose des Menschen Temperaturerhöhungen vorkommen, kann nicht ohne Weiteres mit Bestimmtheit entschieden werden.

Wenn alle destructiven Erkrankungsformen der Lunge, associirte Processe, die Formen von Pseudo-Tuberkulose unter dem Namen „Tuberkulose“ vereinigt, und namentlich wenn die ersten und langen Perioden einer tuberkulösen Infection und Auto-Intoxication. die im Organismus schon mächtige Wurzeln schlugen, als einfache Prädisposition aufgefasst werden, dann ist die Antwort auf jene Frage leicht gegeben. Wenn man aber bedenkt, dass die blasse, erdfahle Farbe, Appetitlosigkeit, leichte Ermüdbarkeit, das Schwitzen, Störungen in der Geistesfunction, Erregtheit, das Abmagern, schon genügende Zeichen einer specifischen Intoxication sind, auch wenn anatomische Läsionen noch nicht nachweisbar sind, bevor noch Husten und Auswürfe und lange Zeit bevor noch die Bacillen in letzteren auftreten; wenn man ferner bedenkt, dass zu der Zeit, wo Haemptoë zuerst auftritt, welche die Kranken und auch Aerzte als Beginn der Erkrankung ansehen, schon 4—8 Bacillen auf jedem Gesichtsfelde sich finden, dann muss offenbar der Zweifel entstehen, ob das, was wir traditionell als evidente Lungentuberkulose ansehen, nicht eher als das Ende, das was wir für Prädisposition halten, nicht eher als Reifestadium der Krankheit angesehen werden müsse?

Die Antwort bezüglich der Temperaturerhöhung bei der Tuberkulose wird somit auch eine sehr reservirte sein müssen.

Um dieser Frage näher zu treten, benutzte ich die Kranken unserer Klinik und des Ambulatoriums, mit Ausschliessung derjenigen, welche sich in den letzten Stadien befanden, bei denen schon eine weit vorgeschrittene Zerstörung der Gewebe stattfand, und bei denen durch die Lungenpunction das Vorhandensein von pyogenen Mikroorganismen nachgewiesen werden konnte, bei denen also schon associirte Processe vorhanden waren.

Als Resultate einer continuirlichen Beobachtung, namentlich der Kranken des Ambulatoriums durch 8 Monate kann ich anführen, dass Fieber bei wahren Tuberkulosen spontan äusserst selten auftrete; oft und constant fand ich bei ausgesprochenen anatomischen Läsionen der Lungen, wo auf jedem Gesichtsfelde 4—6 bis 20 Bacillen gesehen werden konnten, Temperaturen von 36—6 bis 27 oder 36,3—36,8 und zwar bei Messung in der Achsenhöhle.

Dies beweist, dass die Localisation der Bacillen in den Lungen für sich allein, auch wenn sie sehr stark ist, keine Erhöhung der Temperatur zu bewirken vermag.

Nachdem wir das Fehlen von Temperaturerhöhungen bei der reinen Tuberkulose constatirt haben, sehen wir, wie sich die wärmeregulirenden Functionen im Stadium der Apyrexie verhalten.

Das thermische Niveau bei der Lungentuberkulose.

Wenn man in den Arbeiten über Tuberkulose die Verzeichnisse über die Temperatur verfolgt, dann fällt die Thatsache auf, dass nicht wenige Beobachter für das Fieber bei der Tuberkulose eine Grenze aufstellen, die niedriger ist als bei allen anderen Fieberformen. So meint z. B. Volland, dass das Fieber bei den Tuberkulosen bei über 37° und höchstens 37,2° beginnt. Spengler, der seine Beobachtungen im Koch'schen Laboratorium machte, nimmt das Vorhandensein von Fieber an, wenn die Temperatur im Rectum über 37,5° oder über 37° in der Achselhöhle ist. Kurz, man ist geneigt anzunehmen, dass für die Temperatur bei der Tuberkulose eine Ausnahmsregel existirt, nach welcher die Grenze der Pyrexie nach unten verschoben wird. Die Nothwendigkeit eines solchen Gesetzes ist jedoch nicht einzusehen und deshalb wird ein Jeder, der sich eingehender mit der Frage beschäftigt, leicht die Ursache erkennen, welche die verschiedenen Beobachter zu jener Annahme veranlasst hat. Die Tuberkulösen nämlich, welche immer apyretisch sind (nicht diejenigen, welche sich in einem auf die Pyrexie folgenden apyretischen Stadium befinden), zeigen gewöhnlich ein niedrigeres thermisches Niveau als gesunde Individuen.

Wenn man als Mittelzahl nicht diejenige annimmt, welche von Liebermeister beim gesunden Menschen in der Achselhöhle bestimmt wurde, nämlich 36,89, sondern eine Zahl, welche Wunderlich bei Reconvalescenten fand, die zwischen 36,5 und 37,25 schwankt, dann sieht man,

1. dass der Tuberkulöse fast nie das Maximum von 37,25 erreicht;

2. dass im Gegentheile die Temperatur bei demselben sehr oft die untere Grenze erreicht, ja sogar diese überschreitet, indem sie auf 36,4 herabsinkt;

3. dass, abgesehen von den nicht oft vorkommenden Schwankungen, die Temperatur des fieberlosen Tuberkulösen zwischen 36,5 und 36,9 schwankt und im Mittel 36,7 ist, dass während des grössten Theils des Tages (ungefähr $^2/_3$) dieselbe unter 36,7 bleibt. Man kommt zu diesem Resultate, wenn man die Temperatur des Tuberkulösen mit derjenigen bei Reconvalescenten vergleicht, in Wirklichkeit aber ist der Tuberkulöse nicht als Reconvalescent sondern als ein Kranker anzusehen, bei welchem die Temperatur, bevor sie herabsinkt, keine Erhöhung erleidet. Deshalb ist das tiefe Niveau, welches sie erreicht, von doppelter Bedeutung.

Man könnte die in Rede stehende Erscheinung auf Grund der Anämie, welche bei Tuberkulösen vorhanden zu sein pflegt, erklären; allein die Anämie ist oft eine rein hypothetische. Ich selbst habe Fälle von Tuberkulose mit Hyperglobulie beobachtet, Fälle, in denen circa 6 Millionen Blutkörperchen gezählt werden konnten, und in welchen die Temperatur einen tiefen Stand zeigte, und ich habe ausserdem constatiren können, dass eine Verminderung der Zahl der Blutkörperchen nicht so häufig, wie man auf Grund der Gesichtsfarbe der Kranken annehmen würde, vorkomme und Gräwitz hat vor einigen Jahren bezüglich der Anämie bei Tuberkulösen ähnliche Beobachtungen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwundern, dass unter den Giften, mit denen der Tuberkulöse gesättigt ist, auch solche sich befinden, welche die Temperatur unabhängig von anderen Factoren zu beeinflussen vermögen. Die Thatsache der Sättigung mit Giften des tuberkulösen Organismus wurde an hiesiger Klinik durch Studien bestätigt, welche auf Anregung des Herrn Prof. Maragliano gemacht wurden. Dr. Villa hat unter der Leitung des verstorbenen Dr. Sciolla die variirende allein zuweilen intensiv toxisch wirkende Kraft des tuberkulösen Serums bis zu 3 % nachgewiesen, und Dr. Cerchi hat unter meiner Leitung die pyrogene Wirkung des warmen Blutextractes von Tuberkulösen nachweisen können, indem

er Reactionen erhielt, welche denjenigen ähnlich waren, die man durch Tuberkulin erhält, und die bei Experimenten mit dem Blute von gesunden Menschen fehlen.

Es musste deshalb zweifelhaft werden, dass der tiefe Stand der Temperatur bei der Tuberkulose eine Folge der hypothermisirenden Action der gleichzeitig im Blute circulirenden Toxine sein könnte. Ich nahm deshalb das Serum von fieberlosen Tuberkulosen und inoculirte dasselbe in Dosen von 8—10 ccm in andere, gleichfalls fieberlose tuberkulöse Individuen. Das Resultat war, dass die Temperatur nach der Inoculation nur um ein Weniges sank, weil sie, wie ich schon sagte, überhaupt eine niedrige ist; sie zeigte aber einen so niedrigen Stand, wie ich früher nie beobachtet habe. Die von Cerchi constatirte hyperpyretische Wirkung warmer Blutextracte in toto widerspricht diesen Beobachtungen nicht, weil nebst dem künstlichen Extracte Cerchi in seinen Experimenten auch die Blutkörperchen benutzte und die Toxine zerstörte.

Die Vertheilung der Gifte muss nicht dieselbe sein im Serum und im Plasma. In dem einen können vorzugsweise die Toxine, im anderen die Proteine circuliren. Diese verbleiben vielleicht in den Geweben und gehen nicht in die Säfte über in derselben Weise, wie sie sich eher in den Bakterien localisiren als in die Culturflüssigkeiten übergehen.

Ueber die thermische Vertheilung.

Nachdem wir constatirt haben, dass das thermische Niveau bei fieberlosen Tuberkulosen einen niedrigeren Stand hat als bei normalen Individuen, und zwar in Folge der Auto-Intoxication derselben, wollen wir sehen, auf welche Weise die wärmeregulirenden Vorrichtungen die Temperatur bei jenen Kranken auf der äusseren (Achselhöhle) und inneren Oberfläche (Rectum) des Körpers vertheilen. Die Pathologen und Physiologen sind bei der Bestimmung der Temperatur im Rectum unter physiologischen Bedingungen nicht einig. So nimmt Jürgenssen als Maximum 37,2, Löwy 37,8, Bozzolo 38, Spengler 37,5° an. Ewald glaubt, dass das Maximum der Temperatur im Rectum durch die Temperatur in der Achselhöhle + 0,5° gegeben wird.

Die Nothwendigkeit, in dieser Richtung Forschungen anzustellen, ergab sich mir auch aus einer Beobachtung an tuberkulösen Meerschweinchen, dass nämlich die Temperatur im Rectum manchmal nicht nur niedriger ist als in der Leistengegend, sondern auch in paradoxer Weise auf physiologische Reize reagirt. Ich habe deshalb an

Kranken einer Abtheilung und des Ambulatoriums unserer Klinik gleichzeitig die Temperatur im Rectum und in der Achselhöhle gemessen und habe in der Mehrazhl der Fälle folgende Thatsachen constatiren können:

1. Der Unterschied zwischen der inneren und der äusseren Temperatur, d. h. der der Oberfläche des Körpers, ist grösser, als 0,5°, wie er von Ewald und Bozzolo als Norm bestimmt worden ist.

2. Der Unterschied beträgt oft einen, seltener $1^1/_2$ und nur ausnahmsweise 2°.

3. Derselbe ist nicht constant bei demselben Kranken in den verschiedenen Stunden eines Tages, sondern ist Morgens gewöhnlich geringer und erreicht sein Maximum in den Nachmittagsstunden.

4. Die Temperaturunterschiede sind um so grösser und wechselvoller, je bedeutender die Vergiftung den Allgemeinzustand des Organismus angegriffen hat.

5. Je mehr die Temperatur in der Achselhöhle sinkt, desto stärker steigt sie im Mastdarme und umgekehrt; wenn die eine dem Gleichgewichtszustande, d. h. an 37°, nahe ist, dann folgt ihr auch die andere.

Ueber die thermische Vulnerabilität.

Wie wir schon im ersten Theile dieser Arbeit sahen, zeigen sich tuberkulöse Meerschweinchen thermischen Einflüssen gegenüber äusserst empfindlich. Dieser Thatsache können wir noch die Experimente von Cerchi mit Glycerinblutextract anreihen, aus welchen hervorgeht, dass das einmal hervorgerufene Fieber bis zu Ende andauert, auch wenn keine anderen fiebererzeugende Stoffe in den Organismus eingeführt werden. Dies beweist, dass es sich hier nicht um vorübergehende Reize handelt, sondern um einen continuirlichen Process, um einen ununterbrochenen Uebergang von einem Zustande in einen anderen. Die Wirkung chemischer Agentien und auch des Tuberkulins muss ich deshalb hier ausser Acht lassen, da dieselben eher als pyrogenetische als wärmestörende Stoffe anzusehen sind, und deshalb den Zustand der wärmeregulirenden Vorrichtungen in intensiver Weise beeinflussen, und nicht einfach modificirend auf dieselben einwirken. Statt dessen beobachtete ich die Wirkung indifferenter Substanzen, wie z. B. das künstliche Serum.

Künstliches Serum.

Die classischen Untersuchungen von Hutinel und Sirot[1]) haben gezeigt, dass fieberlose Tuberkulöse dieser Substanz gegen-

1) Sem. Med. Nr. 59. 1897.

über ziemlich empfindlich sich verhalten; sie konnten die wärmeerzeugende Kraft derselben so oft constatiren, dass sie auf die Idee kamen, das künstliche Serum als Mittel zur Diagnose der latenten Tuberkulose anzuwenden. Es ist hier nicht der Ort, näher darauf einzugehen, dass eine derartige Idee, vom allgemeinen Standpunkte aus beurtheilt, eine unrichtige ist.

Das Tuberkulin wirkt wie ein Ferment, das künstliche Serum aber modificirt störend die wärmeregulirenden Vorrichtungen und es sind deshalb die Grundlagen, welche sie für die Forschung in dieser Richtung schaffen, unter einander verschieden. Es bleibt nur festgestellt, dass die Tuberkulösen einem homogenen Stoffe gegenüber, wie das künstliche Serum ist, vulnerabel sind.

Muskelarbeit.

Es wird allgemein angenommen, dass eine übertriebene Muskelarbeit auch bei gesunden Individuen die Temperatur zu erhöhen im Stande sei, dass aber eine mässige Arbeitsleistung von Seite der Muskeln bei solchen keinen Einfluss auf die Temperatur ausübe. Beim Tuberkulösen jedoch ist es anders. Denn schon bei der gewöhnlichen oder kaum erhöhten Muskelarbeit, z. B. bei etwas beschleunigtem Gange, steigt die Temperatur auf 37,5—37,8 in der Achselhöhle und auf 38,2—38,7 im Mastdarme, worauf dann, nach einer Ruhe von 1—2 Stunden, dieselbe wieder herabsinkt. Diese Thatsache konnte ich zu wiederholten Malen an einem Kranken des Ambulatoriums (O. U.) constatiren. Llewelling[1]) in Amerika machte dieselbe Beobachtung und sie diente ihm als diagnostisches Merkmal für die Tuberkulose.

Mechanische Lungencongestion.

Herr Prof. Maragliano beobachtete einen Fall von ohne Temperaturerhöhungen verlaufender Tuberkulose bei einem Herzkranken, bei welchem, jedesmal wenn wegen Insufficienz passive Congestionen auftraten, gleichzeitig auch Temperaturerhöhungen vorkamen. Bekanntlich rufen passive Stasen bei von Infectionen freien Herzkranken keine Fieberanfälle vor.

Verdauungsstörungen.

Dass Magen-Darmbeschwerden auch bei gesunden Individuen typische Fieberanfälle hervorrufen können und zwar wahrscheinlich in Folge von Absorption schlecht verdauter Albuminoide, ist

1) Medic. Rec. Nr. 1. 1897.

allgemein bekannt. Bei tuberkulösen Kranken mit latenter Pyrexie kann diese durch ganz unbedeutende Verdauungsstörungen so stark erhöht werden, dass sie sich ganz deutlich zu erkennen gibt. So z. B. sah ich an Kranken unserer Abtheilung öfters, dass Kranke, in Folge einer Magenbeschwerde, die durch irgend ein mit Widerwillen genommenes Medicament verursacht wurde, Temperaturen zeigten, die sie im Laufe der Krankheit sonst nie, weder früher noch später, zeigten.

Influenza.

Diese kann als wirksamstes Mittel zur Erkennung einer apyretischen Tuberkulose angesehen werden, wegen der starken und persistirenden Fieberanfälle, die sie gleich bei ihrem ersten Auftreten hervorruft und die mit den localen Heerderscheinungen in gar keinem Verhältnisse stehen. Man glaubte in letzterer Zeit dass eine Lungentuberkulose während und nach einer Influenza-Epidemie sich verschlimmern könnte. Es handelt sich jedoch nur um eine Enthüllung jener Krankheit, die früher verborgen blieb, sie tritt erst in Folge der Influenza zum Vorschein, in Folge der thermischen Vulnerabilität der apyretischen Tuberkulösen, die bei der Influenza in starkem Maasse sich kundgibt.

Während des Winters 1897/98 kam wenigstens die Hälfte der aufgenommenen Tuberkulösen bloss wegen Influenza auf die Klinik und erstaunten, als sie hörten, dass es sich bei ihnen um Tuberkulose handele. Alle führten ihre Erkrankung auf 10—20 Tage vor dem Eintritte ins Krankenhaus zurück — ein Zeitpunkt, der mit dem Erscheinen der Influenza zusammenfiel — und behaupteten, früher vollständig gesund gewesen zu sein. Die mikroskopische Untersuchung erwies jedoch bei denselben das Vorhandensein von zahlreichen Bacillen im Sputum, nach und bei der Nekroskopie eines jener Fälle, in welchem der Tod in Folge von Meningitis 8 Tage nach der Aufnahme in die Klinik auftrat, fand man auch eine Caverne von beträchtlicher Grösse im oberen Lappen einer Lunge.

Gang der apyretischen Curven.

In mehreren der wichtigsten Arbeiten über die Temperatur bei der Tuberkulosis wird behauptet, dass das Fieber bei dieser Krankheit einen besonderen und zwar umgekehrten Typus zeige, indem es in den Vormittagsstunden höhere Ziffern zeigt als während des Nachmittags. Dieser Umstand wurde auch von Renbold benutzt, und als Criterium angewendet, um das wahre tuberkulöse Fieber von demjenigen zu unterscheiden, welches durch mikrobische

Associationen bedingt wird. In letzterem Falle wäre nämlich im Gegentheile eine Erhöhung der Temperatur in den Nachmittagsstunden vorhanden, und es kämen auch cyklische Ausschreitungen, wie bei Erysipel (Streptococcencurve) vor.

Dass diese Unterscheidungen jedoch nicht in genügender Weise begründet sind, geht aus der Thatsache hervor, dass sich der Streptococcus nicht so häufig in den Geweben localisirt, wie man nach den Untersuchungen des Sputums annehmen könnte, und dass nach den neuesten Beobachtungen mehrerer Forscher und auch nach meinen eigenen Erfahrungen bei directer Punction der Lunge eher dem Staphylococcus eine grössere Wichtigkeit zugeschrieben werden müsse. Auch ich habe bei Tuberkulösen, die längere Zeit, z. B. mehr als zwei Jahre krank waren, jenen besonderen Typus der Temperatur constatiren können, aber nie in den ersten Stadien, auch wenn diese sehr lange andauerten, und auch populäre Schriften sprechen davon. Allein es handelt sich in derartigen Fällen nicht um reine Tuberkulose, sondern entweder um das gleichzeitige Auftreten anderer Mikroorganismen, oder um eine Resorption nekrotisirter Gewebe.

Bei Untersuchungen, die ich anstellte, um zu sehen, ob die Temperatur bei reiner apyretischer Tuberkulose die normalen Phasen zeigt, oder schon im Beginne einen umgekehrten Character aufweise, habe ich mich an Kranken unserer Klinik (und zwar an solchen, die sich nicht im Anfangsstadium befanden, sondern schon einigermaassen vorgeschritten waren) bei Berücksichtigung des Zeitpunktes der Infection und der Ausdehnung der Läsionen in der Lunge überzeugen können, dass die Apyrexie ungefähr dieselben Tagesschwankungen zeigt, wie sie auch normalerweise vorkommen; nur ausnahmsweise habe ich, und zwar an demselben Individuum, in den Vormittagsstunden höhere Temperaturen als in den Nachmittagsstunden constatiren können.

Das latente Fieber der Tuberkulösen zeigt demnach keine Charactere, welche für einen besonderen Typus der Temperatur sprechen würden.

Das Schwitzen bei fieberlosen Tuberkulösen.

Das übermässige Schwitzen bei Schwindsüchtigen ist eine Erscheinung, welche seit jeher den Aerzten und Prophanen bekannt ist. Es wurde dasselbe, wie beim Fieber in sonstigen Fällen, als eine Folge der Temperaturerhöhung angesehen. Genauere Beobachtungen ergeben jedoch, dass der Tuberkulöse, obwohl nicht in so starkem

Maasse wie ein fiebernder Kranker, auch ohne eine Spur von Temperaturerhöhung schwitzen kann unter dem Einflusse erregender Momente. Mitunter kann das Schwitzen, unabhängig von jeder Temperaturerhöhung, auch einen hohen Grad erreichen. Ich hatte Gelegenheit, mich mit dieser Frage bei einem Hörer der Medicin zu beschäftigen, der an sich selbst zwei Jahre lang, und zwar seit dem Zeitpunkte, wo er erkrankte, Beobachtungen anstellte. Er gab an, dass, während bei anderen gesunden Menschen die Haut im Winter kalt und trocken ist, die Haut bei ihm, obwohl er gleichfalls das Gefühl der Kälte hat, nicht trocken sondern feucht wäre und dass schon nach unbedeutenden Muskelanstrengungen er in stärkerem Maasse schwitze. Die Ursache des Schwitzens, das, wie gesagt, von Temperaturerhöhungen unabhängig ist, aber doch einen Verbrauch von Körpermaterial bedingt, ergibt sich aus den Untersuchungen des Herrn Professor Maragliano an der hiesigen Klinik. Er machte Aetherextrakte von tuberkulösen, im Vacuum in der Kälte concentrirten Toxinen und inoculirte sie tuberkulösen und gesunden Individuen, und Reconvalescenten. Nebenerscheinungen von irgendwelcher Bedeutung konnten bei diesen Experimenten nicht constatirt werden. Bei einigen der Versuchspersonen war nur eine Tendenz zum Schwitzen zu sehen, bei anderen aber traten profuse Schweissabsonderungen auf. Es muss deshalb angenommen werden, dass unter den Giften, mit denen der Tuberkulöse gesättigt ist, auch solche sich finden, welche das Schwitzen befördern, die aber nicht gleichzeitig auch die Temperaturcurven beeinflussen. Diese Gifte gehören zu den Toxinen, d. h. sie sind Producte des Stoffwechsels der Bacillen, und nicht zu den Proteinen, welche die Gewebe derselben zusammensetzen.

Die Uebergangsformen zwischen apyretischem und pyretischem Fieber bei der Tuberkulose.

Es ist nicht meine Absicht, hier von der manifesten Pyrexie der Tuberkulösen zu sprechen oder das hectische Fieber, welches bei Bacillenassociationen auftritt, oder das Tuberkulisationsfieber (Jaccoud), das bei Ausbreitung des Processes sich zu manifestiren pflegt, und auch nicht das hyperämische Fieber, welches der Hämoptoë vorauszugehen pflegt, sie begleitet oder derselben nachfolgt, zu erörtern, und möchte bloss auf eine Erscheinung hinweisen, welche vielleicht einen Uebergang von der latenten zur manifesten Form bedeutet. Ich meine das subjective Fieber der Tuberkulösen, auf welches Chetrien vor Kurzem aufmerksam machte.

Es gibt sich dasselbe dadurch kund, dass der Kranke zu einer gewissen Zeit des Tages das Gefühl von Fieber hat (Schauern, Kopfweh u. s. w.), ohne dass man bei Messung der Temperatur in der Achselhöhle eine Steigerung derselben nachweisen könnte. Erst beim Fortschreiten der Krankheit und zwar bei Entwicklung derselben zu einer gewöhnlichen Lungentuberkulose kann man zu derselben Zeit Temperaturerhöhung constatiren.

Diese interessante Beobachtung von Chetrien ist auch von Nutzen, weil sie auf das bevorstehende Fieber hindeutet und den Arzt hierauf aufmerksam macht. Die Beobachtung von Chetrien schliesst übrigens nicht aus, dass der subjectiven Sensation nicht auch wirklich eine Steigerung der Temperatur entsprechen könne, da jener Autor nicht gleichzeitig auch die Temperatur im Rectum maass, welche, wie ich nachgewiesen habe, beim Tuberkulösen um mehr als 1,50° von der Achselhöhlentemperatur differiren kann.

Teissier hat die apyretische Pyrexie beschrieben, bei welcher die Temperatur während des Fieberanfalles bis auf 36 herabsinkt und sich bei der Lösung des Fiebers wieder erhebt. Es ist dies eine Art von unvollständiger Pyrexie mit paradoxen thermischen Erscheinungen. Bei Tuberkulösen konnte ich nie ähnliche Erscheinungen wahrnehmen.

Die Beobachtungen von Chetrien und Teissier haben übrigens den praktischen Werth, dass sie auf den Anfang von mikrobischen Associationen hinweisen, die rasch die tuberkulöse Form in die phthisische umwandeln können. Die von Chetrien beschriebenen Symptome können für einen thermopsychischen Vorboten gehalten werden, welcher auf die Nothwendigkeit, die Temperatur zugleich im Rectum und in der Achsel zu messen, hinweist.

Verlauf, Prognose und Therapie des latenten Fiebers bei der Tuberkulose.

Angenommen, dass die Summe aller Störungen, welche die wärmeregulirenden Systeme während der Tuberkulose erleiden, abgesehen von den Steigerungen der Temperatur, als latentes Fieber bezeichnet werden kann, können wir, von unserem Standpunkte aus, Folgendes feststellen:

a) Das thermische Niveau ist beim Tuberkulösen etwas niedriger (von 0,2 bis 0,5°).

b) Der Unterschied zwischen der äusseren und inneren Temperatur ist bei denselben grösser (von 0,5° bis 2°, im Mittel 1°).

c) Die Vulnerabilität inneren und äusseren Reizen gegenüber ist gleichfalls gesteigert.

d) Die Schweissabsonderung ist bei dem Tuberkulösen ebenfalls hochgradiger.

e) Es kommen thermo-psychische Erscheinungen vor, welche den bevorstehenden Uebergang von der latenten zur manifesten Form der Tuberkulose andeuten.

Angesichts dieser Thatsachen wäre es von Interesse, das gleichzeitige Verhalten des Stoffwechsels zu studiren, und ich behalte mir vor, meine diesbezüglichen Beobachtungen an anderer Stelle mitzutheilen.

Der Verlauf der thermischen Erscheinungen hängt eher vom Allgemeinzustande des Kranken als von localen Bedingungen ab; die tuberkulöse Kachexie steht mit denselben in innigem Zusammenhange und andererseits zeigen sie mit Sicherheit eine reelle Besserung oder Verschlimmerung des Leidens an. Das Körpergewicht, das gleichfalls wichtig für die Prognose bei der Tuberbulose ist und leicht bestimmt werden kann, ist im Vergleich mit den Temperaturverhältnissen weniger zuverlässig, weil es Schwankungen unterworfen ist, welche vom Appetit, von der Beschaffenheit der Nahrungsmittel, von der Verdauung u. s. w. abhängen, die ihrerseits sehr variabel sind.

Es ist nicht zu verwundern, dass bei einem Tuberkulösen sich die erwähnten functionellen Erscheinungen spontan bessern, in derselben Weise wie auch die anatomischen Läsionen spontan heilen können. Leider ist dies gewöhnlich nicht der Fall bei Kranken, welche sich auf den Kliniken befinden. Bezüglich der Behandlungsmethode habe ich Erfahrungen nur über die Serumtherapie, möchte aber nicht die Wirksamkeit auch anderer Methoden bezweifeln.

Die durch die Serumtherapie erreichbaren Resultate sind die folgenden:

1. Bei denjenigen Kranken unserer Klinik, welche beim Eintritte ins Krankenhaus geringe Temperaturerhöhungen zeigten, hörten diese unter dem Einflusse der Serumtherapie auf, und zwar schon im Beginne derselben. Diese Curmethode wandelt also das manifeste in latentes Fieber um.

2. Nach dem Verschwinden der Temperaturerhöhungen wird zunächst die Tendenz zum Schwitzen beeinflusst. Sie nimmt allmählich ab, und schwindet zuletzt vollständig. Dies geschieht auch, wenn Temperaturerhöhungen nie vorhanden waren.

3. Die Temperatur leistet energischeren Widerstand bei anstrengenden Arbeiten und bei diätetischen Störungen.

4. Die Temperatur steigt am Ende der Krankheit.

5. Der Unterschied zwischen der Temperatur im Mastdarme und in der Achselhöhle nähert sich der physiologischen Grenze (0,5).

Vom praktischen Standpunkt aus betrachtet sind diese Ergebnisse von Bedeutung, weil sie einen wichtigen Punkt, der bisher nicht in genügender Weise gedeutet werden konnte, zu beleuchten vermögen: Viele Tuberkulöse werden nämlich nicht als solche angesehen, weil das Thermometer bei denselben keine Erhöhungen aufweist. Dies ist aber unrichtig, weil beim Tuberkulösen im Anfangsstadium der Krankheit keine Temperatursteigerungen vorkommen und es auch erklärlich ist, dass solche nicht vorhanden sind. Denn das Fieber des Tuberkulösen hat denselben Character, der auch seine Abscesse auszeichnet, die als kalte angesehen werden müssen. Der Tuberkulöse ist ein Zwillingsbruder des Syphilitischen, dem er in vielen Beziehungen gleicht, namentlich in den Fällen, in welchen die Krankheit sich in den Lungen localisirt. Die Ursache dieser Erscheinung ist, dass in dem Tuberkulösen nebst den pyretischen Substanzen in Form von Proteinen auch antipyretische Stoffe circuliren, so dass man sagen könnte, dass die Natur denselben täglich mit Antipyrin versorgt. Dies schliesst aber nicht aus, dass die wärmeregulirenden Systeme bei ihm angegriffen sind, wie der wachsame Arzt es constatiren kann. Diese Thatsache stellt ein recht werthvolles Element für die Feststellung der Diagnose und der Prognose, bei der chronisch-tuberkulösen Bronchopneumonie dar.

Der Organismus ist bei dieser Krankheit, wie überhaupt bei allen chronisch tuberkulösen Formen, in thermischer Beziehung in hohem Grade reizbar, er ist aber fieberlos, und muss so sein im Sinne unserer Auseinandersetzungen.

Genova, Aprile 1898.

V.

Spontane Gangrän bei einem Kinde auf Grund einer Gefässerkrankung.

Aus der Universitätskinderklinik zu Leipzig. (Director: Medicinalrath Prof. Dr. Soltmann.)

Von

Dr. Goebel.

(Mit Tafel II.)

Anfang dieses Jahres kam in der hiesigen Klinik ein Fall von spontaner Gangrän bei einem anderthalbjährigen Kinde zur Beobachtung, der in mehrfacher Hinsicht bemerkenswerth und werthvoll wurde. Einerseits rechtfertigt die ausserordentliche Seltenheit dieses Krankheitsbildes im Kindesalter besondere Aufmerksamkeit, andererseits waren wir in der Lage, als das Kind seinem Leiden erlag, anatomische Untersuchungen über den Krankheitsprocess vornehmen zu können. Diese aber förderten mannigfache Thatsachen und Abweichungen zu Tage, die für die Beurtheilung derartiger Fälle von grosser Wichtigkeit erscheinen.

Die Beobachtungen von spontaner Gangrän im Kindesalter umfassen nur wenige Fälle. Am meisten bekannt sind Formen von Raynaud'scher Gangrän. Friedel beobachtete diese bei einem einhalbjährigen Säugling. Raynaud selbst findet unter seinen 25 Kranken 5 Kinder zwischen 3 und 9 Jahren und spätere Zusammenstellungen bringen noch einige Fälle dieser Art im Kindesalter. Spontane Gangrän wurde beobachtet in der Reconvalescenz von Infectionskrankheiten, nach Scharlach in Folge Thrombose der Arteria und Vena iliaca beiderseits bei einem 9 Jahre alten Knaben, im St. Annahospital in Wien. Nach Typhus und Influenza erwähnt Leyden bei seiner Zusammenstellung 3 Fälle im Kindesalter, 8- und 16jähriges Mädchen, 12jährigen Knaben. Aus der Henoch-

schen Klinik werden gelegentlich der Discussion des Leyden'schen Vortrages 2 Fälle nach Diphtherie bekannt, 2jähriges Mädchen, 8jähriger Knabe. Das Handbuch für Kinderkrankheiten von Barthez und Rilliez zählt 6 Fälle, darunter einen nach Masern. Ueber spontanen Brand bei einem 20 Monate alten Kinde, das eine angeborene Communication beider Herzkammern besass, berichtet das Journal für Kinderkrankheiten.

Besonders bemerkenswerth für uns erscheint eine Beobachtung von Lehmann. Dieser sah symmetrische Gangrän bei einem dreivierteljährigen Säugling, konnte anatomische Untersuchungen vornehmen und stellt dieses Krankheitsbild auf Grund seiner negativen Befunde in eine gewisse Analogie zur Altersgangrän, wo man ja allerdings in vielen Fällen neben den Thromben der Gefässe Veränderungen der Gefässwand findet, welche die Blutgerinnungen veranlassen, in einer Reihe von Fällen jedoch einzig und allein auf die durch das Alter veränderte Blutbeschaffenheit angewiesen ist.

Krankengeschichte. (Dr. Förster.)

Rudolf K., $1^{5}/_{12}$ Jahre alt, Sohn gesunder Eltern. Keine Tuberkulose. Keine Aborte bekannt. Zwei Geschwister leben, ein Kind ist jung an Zahnkrämpfen gestorben.

Patient wurde künstlich aufgezogen, bekam im 4. Monat den ersten Zahn, lief mit $1^{1}/_{4}$ Jahren, hat oft und abwechselnd an Luftröhrenkatarrh gelitten. Vor vier Wochen trat wieder eine Verschlimmerung dieses Leidens ein. Er bekam Fieber, heftigen Husten, war abgeschlagen und appetitlos. 8 Tage später trat der Knabe mit dem linken Bein nicht mehr auf, schonte es, schleppte es bei Gehversuchen nach. An dem Bein selbst konnte nichts bemerkt werden. Es war nicht geschwollen, nicht geröthet, auch nicht druckempfindlich. Auch war den Eltern nicht bekannt, dass irgend ein Trauma vorausgegangen.

Vor 14 Tagen bekam das Kind bei leichter Mandelschwellung ein Friesel am ganzen Körper, das vom Arzt als Hitzfriesel gedeutet wurde. Das Kind war nicht besonders schwer krank, hatte kein Erbrechen gehabt und nur leichtes Fieber. Der Ausschlag verschwand nach 3 Tagen. Das Bein blieb unverändert. Das Kind wurde dann recht hinfällig, oft unruhig und schlaflos, leicht delirirend in der Nacht, hustete viel, ass fast gar nichts, wollte nur trinken, kam in den letzten 8 Tagen sichtlich herab.

Gestern früh erschien das linke Bein wie „emaillirt", war auffallend kühl, leicht geschwollen und binnen kurzer Zeit ganz blau verfärbt. Angewendet wurden Chloroformeinreibungen.

25. März Aufnahme in das Krankenhaus. Patient ist ein kräftig gebauter, ungewöhnlich fetter Knabe. Haut ist blass, nirgends auch nur andeutungsweise schuppend; Fettgewebe und Muskulatur schlaff; Zeichen von Rhachitis. Er sitzt mehr im Bett und hält das linke Bein nach auswärts rotirt, im Knie gebeugt, vermeidet offenbar jede Bewegung. Die Streckung im Knie ist auch mit Gewalt nur gering möglich, sehr

schmerzhaft. Gelenke frei. Oberschenkelumfang beträgt beiderseits in der Mitte 20 cm, Unterschenkelumfang (Wade) links 21,5 cm, rechts 20,5 cm, am Fussgelenk beiderseits 17 cm. Die Haut des linken Fusses von den Zehen bis zur unteren Hälfte des Unterschenkels ist blauroth verfärbt, vollständig gleichmässig an der vorderen und inneren Seite, während auf der hinteren und abwärts auf der äusseren Seite zackig begrenzte normale Hautpartien stehen geblieben sind. Auch am inneren Knöchel sind einzelne kleine Hautstellen heller gefärbt, ebenfalls zackig begrenzt. Dieselbe zackige Grenze besteht nach oben gegen die normale Haut. Vereinzelte eichelförmige Hämorrhagien finden sich noch oberhalb und unterhalb des Kniees. Die blauverfärbte Partie fühlt sich kühl an. Pulsation ist in der Kniekehle und Schenkelbeuge zu fühlen. Haut am Körper sonst vollständig normal. Temperatur 39,5 °, Puls 118, Respiration 68.

Die Organuntersuchung ergab die Halsorgane blass. Hals- und Nackendrüsen nicht geschwollen.

Lungen: diffuse, vorwiegend grobe Geräusche, am linken Schulterblattwinkel etwas dichtere, consonirend. Athemgeräusch überall vesiculär.

Herz: Grenzen normal, Töne rein. Puls gut gespannt und gefüllt.

Im Blute eine geringe Vermehrung der Leukocyten. Abdomen flach, Leber $2^1/_2$ Finger unterhalb des Rippenbogens, Milz klein. Harn enthält kein Eiweiss oder Zucker. Patellarreflex rechts gesteigert.

Die klinische Diagnose musste auf beginnende Gangrän durch Verlegung des arteriellen Blutstromes und zwar am Abgang der Tibialis antica gestellt werden. Die Schnelligkeit des Auftretens, die locale Ausdehnung des Processes, die Localisation sprachen dafür. Der weitere Verlauf bestätigte die Diagnose. Der Process breitete sich nicht weiter aus. Die Wiederherstellung der Circulation schien in den nächsten Tagen nicht ausgeschlossen. Am 31. März jedoch schon war sicher zu constatiren, dass die Extremität der Gangrän verfallen. Das Gewebe ist teigig geschwollen, die Epidermis zum Theil blasig abgehoben. Die 3. Zehe jetzt schon vollständig mumificirt. Temperatur zwischen 38 und 40 ° schwankend. Grosse Unruhe und Schlaflosigkeit ist eingetreten. Am 8. April ist schnelles Fortschreiten des Gangrän zu bemerken, am 9. April ist das Bein ringsum ergriffen, nach oben, in der Grenze des ersten Drittels hat sich eine scharfe Demarcationslinie gebildet. Schon in den nächsten Tagen löst sich das todte Gewebe bis auf den Knochen ab.

Die Eltern verweigerten auch jetzt noch jeden chirurgischen Eingriff.

Am 14. April machten sich die ersten Zeichen einer Pneumonie geltend, gleichzeitig trat Eiweiss und Cylinder im Harn auf. 16. April plötzlich ödematöse Schwellung am Halse, Röthung, schleimiger Belag der Tonsillen. Unter septischen Erscheinungen am 17. April Exitus. Die Section ergab einen nekrotisirenden Zerfall beider Tonsillen und katarrhalische Pneumonien besonders im linken Oberlappen neben eitriger Bronchitis. Herz war dilatirt, Muskulatur fest, normal, am Klappenapparat keine Auflagerungen, keine Thromben in den Herzhöhlen, septisch vergrösserte Milz. Anämie der Leber. Nierenparenchym leicht getrübt, verwaschen, follikulärer Darmkatarrh.

Weiter fand sich ein Thrombus, der in der Aorta abdominalis kurz

nach dem Abgang der Arteriae renales beginnend fast sämmtliche arteriellen Gefässe dieses Gebietes verlegte. Auf der linken Seite lässt er sich bis zur Theilungsstelle der Arteria poplitea verfolgen, ragt noch in die Tibialis antica und postica hinein. Art. peronea wird frei gefunden. Rechts erstreckt er sich über die Abgangsstelle der Art. profunda femoris nur wenig hinaus, diese selbst noch 2 cm lang erfüllend. Sämmtliche abgehenden Gefässe im thrombosirten Gebiete sind, soweit verfolgbar, verstopft. Die Venen werden überall leer gefunden.

Der Thrombus beginnt mit unregelmässig gewölbter Oberfläche in der Aorta, zeigt nirgends ein Lumen. Makroskopisch ist er gleichmässig braunroth, ohne Schichtung, nirgends ein Theil zu finden, der auf embolischen Ursprung verdächtig.

Die Obduction bestätigte also die klinische Diagnose in jeder Hinsicht. Man musste aus den Befunden bei Abwesenheit primärer Thrombose oder Infarctbildung in anderen Organen embolischen Ursprung ausschliessen.

Die mikroskopische Untersuchung hat diese Annahme nur stützen können. Wir haben es mit einem autochthon im Gefässsystem entstandenen Thrombus zu thun. Hier sind nach Virchow folgende Beziehungen zu berücksichtigen:

1. Arterienobturation erzeugt Brand, aber nicht immer.
2. Brand erzeugt Arterienobturation, aber nicht immer.
3. Arterienobturation und Brand können Coeffecte derselben Ursache sein, sind es aber nicht immer.

Wenn wir danach primäre Thrombose annehmen, so stützen wir uns dabei auf die plötzliche Art des Auftretens in grosser Ausdehnung, die schnelle Absperrung eines grossen Gefässgebietes, die characteristische Ausdehnung des Processes, der sich der anatomischen Ausdehnung des betroffenen Stromgebietes genau anpasste. Wie Leyden auf Grund einer Arbeit von Jansen besonders betont, wird bei Verstopfung der Arteria poplitea selten der Collateralkreislauf wieder hergestellt.

Ausserdem liessen sich durch mikroskopische Untersuchung Stellen finden, deren Alter nach dem Stande der Organisation mindestens dem Auftreten der Gangrän gleichzeitig angenommen werden musste.

Es zeigte sich an diesen die Organisation vollständig beendet, das Blut nur in Pigmentscheiben erkenntlich. Zum Theil waren schon grosse Gefässe im Sinne der Recanalisation vorhanden und gebildet.

Diese Stellen fanden sich in der Arteria poplitea kurz vor der Theilungsstelle und im Anfang der Arteriae tibiales. Die oberen Partien des Thrombus waren viel jüngeren Ursprunges. In der Arteria femoralis ist die Organisation eben im Beginn, in der Art.

iliaca eben angedeutet, in der Aorta und den Partien des rechten Stromgebietes hat sie noch nicht begonnen. Diese Thromben können erst kurz vor dem Tode entstanden sein.

Wir sehen aber hieraus zugleich den Ursprungsort der Thrombose im Gebiete der Theilungsstelle der Arteria poplitea. Der Ausgangspunkt selbst für grosse Thromben kann nur ein minimaler sein, wie Eberth und Schimmelbusch nachgewiesen. Diesen zu finden wurde das Ursprungsgebiet in mikroskopischen Serienschnitten untersucht. Neuere Untersuchungen von de Haga haben wieder auf einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Gefässwanderkrankung und spontaner Gangrän hingewiesen. Es wurde deshalb der Gefässwand besondere Aufmerksamkeit gewidmet und auch die Theile von der Aorta abdominalis bis in die Hautgefässe in Abständen untersucht.

Die Stücke waren gehärtet in Müller'scher Flüssigkeit, in Alkohol nachgehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Färbung wurde in der Hauptsache nach van Gieson vorgenommen. Am werthvollsten und eigentlich klarlegend wurde die von Weigert angegebene elective Färbung des elastischen Gewebes, die einfach ist und ausserordentliche Dienste leistete. Die nach van Gieson gefärbten Schnitte wurden zum Theil nach dieser Färbung weiter behandelt, was ausgezeichnete Bilder gab.

Das Gefässsystem erwies sich bis auf eine kaum 1 cm lange Stelle an der Theilungsstelle der Arteria poplitea vollständig normal. In der Aorta besteht die normale, von Thoma beschriebene Wucherung der Intima an characteristischer Stelle und Ausbreitung; die Nabelarterie, durch physiologische Wucherung fast vollständig obturirt, ist im Anfangstheil auch thrombosirt. Iliaca, Femoralis etc. haben vollständig normale Wandungen. Die Elastica ist einfach, nicht gewulstet, nirgends eine Wucherung der Intima, nirgends Zellinfiltration. Auch die Gefässe an der Grenze der Gangrän und im Gangrängebiet sowohl die grösseren als die kleinen Haut- und Muskelgefässe sind im Bau völlig normal, zum Theil mit frischen Gerinnseln ausgestopft. Die Arteria peronea ist stark contrahirt, ihre Elastica stark gefältelt. Nirgends fanden sich hyaline Thromben im Sinne Recklinghausen's. Auch die Gefässe der anderen untersuchten Organe, Leber, Milz, Lunge sind ohne Veränderungen.

Nur an der Theilungsstelle der Arteria poplitea und im Anfangstheil der Arteriae tibiales konnten Abweichungen festgestellt werden. Diese betreffen die inneren Partien des Gefässrohres, die Intima und die elastische Innenhaut.

Das Endothel ist nirgends gewuchert, fehlt jedoch öfter. Man sieht an verschiedenen Stellen der Gefässinnenwand in wechselnder Grösse hügelige Erhabenheiten, hauptsächlich quer gestellt. die, wie Serienschnitte zeigen, nach allen Seiten gleichmässig sich abflachen, flacher in der Querrichtung, steiler in der Längsrichtung.

Die Basis bildet die deutlich abgegrenzte Elastica interna. Tafel II, Fig. I stellt das grösste dieser Gebilde dar. Man erkennt, dass es aus feinem, fibrillär gefügten, kernarmen Gewebe besteht, welches durch die elastische Innenhaut deutlich von der Media geschieden ist. In seiner Höhe erreicht es die Stärke der medialen Lage. Diese hat die gleiche Breite wie an anderen Stellen, ist nur hier auffallenderweise vascularisirt. Die Gefässe gleichsam durch secundäre Thrombose injicirt, erscheinen so besonders deutlich. Durch Endothelauskleidung sind sie als solche sicher erkenntlich. Sonst finden sich hier keine Veränderungen, ebenso in der Adventitia nicht, keine Zellinfiltrationen. Die Weigert'sche Elastinfärbung dieser Stelle (Tafel II, Fig. II) zeigt, dass das Gewebe dieser Erhabenheit hauptsächlich aus feinen, elastischen Fasern besteht. Diese steigen von der Elastica interna, sich gleichsam von ihr absplitternd, auf, verlaufen in der Hauptsache in ihrer Richtung, doch durchkreuzen sie sich vielfach, sich wieder spaltend, so dass ein fein gefügtes Netzwerk elastischer Fäserchen entsteht.

An den kleineren Erhebungen sieht man die elastische Innenhaut gleichsam gespalten in mehrere starke Fasern, zwischen denen unregelmässig ein reiches Netz kleiner und feinster Fasern besteht (Taf. II, Fig. III). Bemerkenswerth ist eine dritte Stelle (Taf. II, Fig. IV). Hier ist die Structur gleichsam verschoben. Die elastische Innenhaut verläuft von der einen Seite bis mitten in die Media, während von der anderen Seite die elastische Faserung über sie hinweggreift. Zwischen sie schiebt sich die Muscularis der Media ein. Nach beiden Seiten bestehen mehrfache Spaltungen der Innenhaut auf grosse Strecken hin. Verdoppelung und Verdickung der Innenhaut wurde auch an anderen Stellen mehrfach gesehen.

Wir haben es danach mit einer Endarteriitis ganz localer Art zu thun und scheint hier hauptsächlich das elastische Gewebe betheiligt. Vielleicht liegt ein Wucherungsprocess vor, vielleicht (Fig. IV) eine Zerreissung der elastischen Innenhaut. Wucherungsfähigkeit elastischen Gewebes nimmt für die Arteriosclerose Dmitrijeff auf Grund der Orceinfärbung an, auch Zerreissungen der elastischen Haut hat er mehrfach gesehen. Das Verhalten der elastischen Haut hat Hilbert untersucht, in einigen Fällen auch bei Kindern.

Er stellt das häufige Vorkommen von Verdoppelung und Unterbrechung der Elastica interna fest, auch beim Kind, unabhängig von Herzkrankheiten. Für unseren Fall interessant ist eine Beobachtung in Fall IX, 7jähriger Knabe, gestorben an eitriger Meningitis. Er sagt: In der Arteria renalis ist eine interessante Abnormität zu bemerken. An 2 Stellen sitzen der Intima warzenförmige Gebilde auf, kugelförmig in das Lumen hineinragend; der Höhendurchmesser des grösseren ist ungefähr gleich dem Querdurchmesser der Media, der des kleineren nur ein Viertel desselben. Die Elastica int. zieht unter der Basis ununterbrochen, wenn auch bei dem grösseren etwas verdünnt, hinweg und sendet von den Rändern her feine Fasern in die Mitte des Tumors. An der Basis der grösseren finden sich in der Längsrichtung der Gefässe verlaufende (Muskel-) Züge. Das Gefäss ist sonst durchaus normal, so dass hier augenscheinlich eine seltene Anomalie vorliegt, welcher keinerlei pathologische Bedeutung zukommt. Analoge Beobachtungen sind mir nicht bekannt. Dieser nebensächliche Befund ist jedenfalls dem unseren sehr ähnlich, vielleicht der identische Process.

Ich selbst habe daraufhin das Gefässsystem von 20 Kindern ohne Auswahl untersucht und es gelang mir in 3 Fällen, ähnliche Veränderungen der Arterienwand zu finden und zwar an Stellen, die sich schon makroskopisch erkennen liessen. Man sieht in der Intima Flecken oder Streifen von Linsengrösse und kleiner, die sich durch ihre helle Farbe scharf von der Umgebung absetzen. Die mikroskopische Untersuchung ergab an diesen Stellen ähnliche, zum Theil ganz analoge Bilder, wie oben beschrieben. Eine Erklärung dieses Processes kann ich nicht geben. Soviel scheint jedoch hervorzugehen, dass er nicht zu den Seltenheiten gehört und als selbständiger Vorgang im Arteriensystem des Kindesalters vorhanden ist. Seine pathologische Bedeutung wurde klar, als es gelang, einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Thrombus zu finden. Während der Thrombus überall das Lumen gleichmässig ausfüllt, erscheint er in der Tibialis antica in den Flächenschnitten der Wand polypenartig, gestielt aufsitzend. Die Wurzel des Stiels umfasst genau eines jener Wucherungsgebiete (Fig. V). An dieser Stelle verlaufen die elastischen Lamellen nicht platt, sondern sind unterbrochen büschelförmig nach aussen geborsten, streben gegen den Thrombus zu, erreichen ihn zum Theil. Feinste Fäserchen lassen sich bis in den Thrombus verfolgen.

Dieser Befund deutet mit Bestimmtheit auf eine Beziehung zum Thrombus und zwar in dem Sinne, dass hier der Sitz des primären

Thrombus zu suchen ist. Dafür spricht der Uebergang elastischer Elemente in den Thrombus, die strenge Begrenzung in der Basis, die genau das Gebiet der Veränderung in der Arterienwand umfasst. Die secundäre Verbindung des Trombus an anderen Stellen durch die Organisation ergibt vollständig andere Bilder. Man findet in der Poplitea und Tibialis postica, an der Theilungsstelle, breite Verbindungslinien. Ueberall ist die Structur der Wand normal. Soweit die oben beschriebenen Veränderungen betroffen sind, lässt sich auch an ihnen keine Veränderung erkennen. Die elastischen Netze sind völlig intact. Den Vorgang selbst hat man sich so zu denken, wie ihn Litten für die arteriellen weissen Thromben annimmt, die er in der Aorta, Pulmonalis, Mesenterica und Arteria fossae Sylvii gefunden und in Beziehung bringt mit einem Process, den er als gittertörmige Endarteriitis bezeichnet. Auch hier handelt es sich um einen Vorgang, der streng localisirt ist (in einem Falle 8 mm) und hauptsächlich jugendliche Individuen betrifft.

„Die Thrombose kann zu Stande kommen, dass nach Verlust des Endothels bindegewebige Balken aus der Media, die sich durchkreuzen, hervortreten. Die verstärkte Reibung bei verlangsamtem Blutstrom bringt durch Auflagerung von Blutplättchen einen Thrombus zu Stande.“ „Die Localisation deutet auf ein Trauma hin, z. B. vorübergehenden Druck.“

Letztere Ursache für unseren Fall anzunehmen, liegt umso mehr näher, obgleich die Anamnese gröbere Insulte ausschliesst, als wir es mit einem Gefäss zu thun haben, das durch seine Lage äusseren Einflüssen gegenüber wenig geschützt ist. Ein Druck an dieser Stelle ist in mannigfacher Weise denkbar.

Als förderlich und in gewissem Grade wesentlich zum Zustandekommen der Thrombose werden alle jene Krankheiten berücksichtigt werden müssen, die man immer mit der spontanen Gangrän in ursächliche Verbindung gebracht hat, die constitutionellen Krankheiten, Lues hauptsächlich, Gicht, Diabetes, dann Blut- und Herzkrankheiten, die Infectionskrankheiten.

Bei diesen sagt Leyden, „dass man wohl geneigt sein könnte, die Phänomene (die Thrombose) mit dem Zerfall der weissen Elemente des Blutes in Zusammenhang zu bringen, welche sich vom Beginn der Erkrankung bis zur Fieberkrise und noch nach derselben vermehren und reichlich Zerfallsproducte bilden.

Auch in unserem Falle spielt vielleicht der letzte Vorgang eine Rolle. Leukocyten waren vermehrt. Fieberhafte Erkrankung nach der Anamnese vorausgegangen. Jedenfalls lag für Lues nirgends

ein positiver Befund vor. Die Untersuchung der Organe ergab auch mikroskopisch auch nur andeutungsweise keinen dafür sprechenden Befund.

Eine Combination verschiedener Momente also ist es, die wir bei dem Process zu berücksichtigen haben. Die Arterienerkrankung, eine kleine Rauhigkeit der Oberfläche des Gefässrohres allein bringt noch keine Thrombose. Aber sie bildet das erste Glied in der Kette der Ursachen.

Und deshalb erscheint diese Beobachtung bemerkenswerth, weil wir in der Lage waren, sie dahin aufzuklären, dass wir den Sitz des primären Trombus genau feststellen und die Thrombose in ursächliche Beziehung bringen konnten mit Veränderungen in der Arterienwand, deren selbständige Natur zweifellos, deren Deutung noch aussteht. Vielleicht gelingt es mir auf Grund ausgedehnterer Untersuchungen auch darüber Aufklärung zu geben.

Zum Schluss bleibt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Medicinalrath Professor Dr. Soltmann, für die jederzeit gewährte Unterstützung und Anregung meinen Dank zu versichern.

Literatur.

1. Friedel, Ein Fall von symmetrischer Gangrän bei einem halbjährigen Säugling. Diss. Greifswald 1889.
2. Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. III. 1860. p. 141 ff.
3. Leyden, Ueber einen Fall von Thrombose der Arteria poplitea sinistra. Berl. klin. Wochenschrift 1890. Nr. 14.
   Derselbe, Ueber einen Fall von Arterienthrombose nach Influenza nebst Bemerkungen. Deutsche medic. Wochenschrift 1892. Nr. 45.
4. Berlin. klin. Wochenschrift 1890. p. 481.
5. E. Barthiez u. F. Rilliez, Handbuch der Kinderkrankheiten. p. 499 ff.
6. Fr. Behrend u. A. Hildebrand, Journal f. Kinderkrankheiten. 1869. Bd. 52. p. 288.
7. E. R. Lehmann, Ein Fall von symmetr. Gangrän der Beine. Archiv f. Kinderheilkunde Bd. 16.
8. v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes.
9. Haga, Ueber spontane Gangrän. Virchow's Archiv. Bd. 152. Heft 1.
10. Thoma, Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutkreislaufes 1. Rückwirkung des Verschlusses der Nabelarterien und des arteriösen Ganges auf die Structur der Arterienwand. Virchow's Archiv 1883. Bd. 93.
11. Derselbe, Verhalten der Arterien in Amputationstümpfen. Virchow's Archiv Bd. 95.
12. Derselbe, Das elastische Gewebe der Arterienwand und seine Veränderungen bei Sklerose und Aneurysmabildung.
13. Dmitrijeff, Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosclerose. Beiträge zur patholog. Anatomie. Bd. 22. H. 2.
14. Hilbert, Ueber das Vorkommen von Rupturen der elastischem Innenhaut an den Gefässen Gesunder u. Herzkranker. Virchow's Archiv. Bd. 142. 1895.
15. Litten, Ueber die pathol. Bedeutung der arteriellen Blutplättchenthromben. Berl. klin. Wochenschrift. 1889. p. 15.

VI.

Ueber zwei Fälle von Tetanie.

(Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Dr. J. Bauer.)

Von

Dr. Fritz Ast,

ehemaligem Assistenzarzt.

Dass die unter dem Namen Tetanie bekannte eigenthümliche Krankheitsform in gewissen Gegenden ein recht häufiges Vorkommen zeigt, in anderen dagegen eine grosse Seltenheit ist, ist eine bekannte Thatsache. So konnte, um nur ein Beispiel anzuführen, v. Frankl Hochwart (1) seine Beobachtungen an einem Material von 368 Patienten machen, welche alle vom Jahre 1880—1893 im Wiener allgemeinen Krankenhaus Aufnahme fanden, während sich in den Annalen des Münchener Krankenhauses l. d. Isar vom Jahr 1876—1896 nur ein Tetaniefall verzeichnet findet. Wenn derselbe auch gewiss nicht der einzige ist, der in Wirklichkeit beobachtet wurde, so geht doch daraus hervor, wie selten der genannte Symptomencomplex hier in Erscheinung tritt und um so mehr musste es auffallen, dass es gleich drei Fälle waren, welche im Verlauf von wenigen Monaten, der eine auf der I. medicinischen, die beiden andern auf der II. medicinischen Abtheilung zugingen. Von diesen sollen die letzteren hier eine ausführlichere Beschreibung finden.

Fall I. M. Sch., 18 Jahre alt, Eintritt am 1. März, Austritt am 7. April 1898.

Anamnese: Seit einer im November vorigen Jahres an der hiesigen chirurgischen Klinik vorgenommenen Kropfexstirpation von Zeit zu Zeit Gefühl von Steifigkeit und Schwerbeweglichkeit der Finger und des Daumens, von Pelzigsein der Hände und Auftreten von länger anhaltenden Krämpfen in beiden Armen. Die Beschwerden seien zum ersten Mal 5 Tage nach der Operation bei der Abnahme des ersten Verbandes aufgetreten, und hätten sich bei jedem Verbandwechsel wiederholt, seien dann aber allmählich geringer geworden und fast ganz geschwunden, bis sie sich am 25. Februar nach längerem Waschen in kaltem Wasser

wieder eingestellt hätten und in kurzer Zeit recht häufig und heftig geworden wären.

Von früheren Krankheiten wird Kropfleiden angegeben, ferner Bleichsucht und „Lungenkatarrh". Menstruation im 15. Lebensjahre zuerst aufgetreten. Nichts von hereditärer Belastung. Zu bemerken ist noch, dass Patientin voriges Jahr wegen eines Lungenspitzenkatarrhs und eines rudimentären Morbus Basedowii auf der II. Abtheilung lag und damals keine Spur tetanieverdächtiger Symptome aufwies.

Status praesens: Graciler Körperbau, auf der rechten Seite des Halses eine schräg verlaufende hypertrophische Narbe. Von Schilddrüsengewebe nichts mehr zu fühlen. Augen leicht hervorstehend, kein Gräfe'sches oder Stellwag'sches Symptom. Innerer Organbefund negativ. Die Hände in typischer Geburtshelferhandstellung, auch im Radiocarpalgelenk leicht gebeugt, leisten Streckversuchen einen mässigen, aber deutlichen Widerstand; die sonstige Muskulatur zeigt normales Verhalten. Mechanische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln nicht erhöht. Chvostek'sches und Trousseau'sches Phänomen fehlt. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker, Stuhlgang normal.

2. März. Der Krampf der Hände dauert noch an. Ausserdem tritt spontan ein 1—2 Minuten langer tonischer Krampf am rechten Fuss ein, wobei die Wadenmuskulatur sich anspannt, der Fuss in Spitzfussstellung tritt und die Zehen stark gebeugt werden.

3. März. Der Krampf der Hände ganz verschwunden.

6. März. Kurzdauernder Krampf an beiden Händen und Füssen.

8. März. Krampf in den Händen.

10. März. Kein Krampf, aber Gefühl von Spannung in Händen und Füssen, gestern und heute. Die Hände zeigen immer leichte Neigung zur characteristischen Tetaniestellung.

13. März. Patientin bekommt von heute ab 3 Mal täglich Thyreoidin in Tabletten.

10—15. März. Kein Krampf, keine Parästhesien.

16. März. Diarrhoeen und Leibschmerzen. Krampf an Händen und Füssen.

17. März. Von Zeit zu Zeit Athemnoth. Parästhesien in Händen und Füssen.

18. März. Klinische Vorstellung. Die bei dieser Gelegenheit vorgenommene electrische Untersuchung ergibt hochgradige Uebererregbarkeit für den galvanischen Strom, frühzeitiges Eintreten von KS-Tetanus, Auftreten von AS- und AÖ-Tetanus. Geprüft wurden Radialis, Medianus, Ulnaris.

19. März. Leichter kurzer Krampf in den Händen.

20. März bis 6. April. Völliges Wohlbefinden, unterbrochen am 25. April durch leichte Parästhesien, am 3. Mai durch einen kurzen Krampf an den Händen.

6. April. Geheilt entlassen. Kein Chvostek'sches, kein Trousseau'sches Phänomen, keine mechanische Uebererregbarkeit.

Fall II. K. Sch., 15 Jahre alt, Dienstmädchen, am 5. April 1898 eingetreten.

Anamnese: Vor 8 Tagen ganz plötzliches Auftreten von tonischen Krämpfen in den Händen. Dieselben seien Anfangs seltener gewesen, hätten aber bald an Häufigkeit und Schmerzhaftigkeit zugenommen und auch die Füsse mit ergriffen, ferner bestünde Gürtelgefühl. In den letzten 2 Tagen alle 1—2 Stunden solche Anfälle.

Patientin führt ihre Krankheit auf eine Erkältung zurück, die sie sich in Folge von langem Waschen und Stehen in kaltem Wasser am Tage vor dem ersten Krampfanfall zugezogen haben will.

Mit Ausnahme von Masern im vorigen Sommer keine früheren Krankheiten. Keine hereditäre Belastung. Periode noch nicht eingetreten.

Status praesens: Kräftig gebautes Individuum von blühendem Aussehen. Wangen geröthet. Zunge belegt. Gesicht schmerzhaft verzogen. Stirne schweissbedeckt. Die Haut von beiden Ellbogengelenken an distalwärts von blaurother stark marmorirter Beschaffenheit. Eine Andeutung dieser Verfärbung zeigen auch die Füsse. Innerer Organbefund negativ. Die Schilddrüse nicht undeutlich abzutasten, etwas grösser wie normal. Urin eiweiss- und zuckerfrei.

Bei der Aufnahme und während der auf sie folgenden 2-stündigen Beobachtung bekommt die Patientin in ungleichen Zwischenräumen 8 tonische Krampfanfälle in beiden Händen und Füssen von 2—3 Minuten langer Dauer. Die Haut nimmt dabei die oben beschriebene Verfärbung in intensiverem Grade an, die Hand stellt sich in main d'accoucheur-Stellung, wird im Radiocarpalgelenk stark gebeugt und ulnarwärts gedreht; bei weiterem Andauern des Anfalls spannt sich auch die Vorderarm- und Oberarmmuskulatur bretthart an, das Ellbogengelenk wird rechtwinkelig gebeugt, schliesslich der Oberarm an die Brustwand adducirt. Auf der Höhe des Anfalls ist der Tonus so stark, dass er auch mit stärkster Gewaltanwendung nicht zu corrigiren ist. Gegen das Ende zu erschlaffen zuerst der Oberarm, zuletzt die Finger, welche aber auch in anfallsfreien Zeiten leichte Neigung zur Pfötchenstellung zeigen. Gleichzeitig mit dem Krampf der Hände nehmen auch die Füsse unter Anspannung der Wadenmuskulatur Spitzfussstellung ein, die grosse Zehe erscheint aber nicht gebeugt, sondern in extremer Streckstellung, indem dabei die Sehne des Extensor. halluc. long. straff hervorspringt.

Der Anfall selbst ist von lebhaften Schmerzäusserungen seitens der Patientin begleitet; sein Beginn zeigt sich ca. 1 Minute vorher an durch ein leises Kriebeln und Gefühl von Pelzigsein; nach dem Anfall besteht hochgradige Druckempfindlichkeit der ergriffen gewesenen Muskulatur. Ausserdem sind keine Sensibilitätsstörungen nachzuweisen.

Mechanische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln stark erhöht: Leises Streichen in der Gegend des Jochbeins ruft sofort blitzartiges Zucken der ganzen Gesichtshälfte hervor, Schlag auf Ulnaris, Medianus, Radialis, Cruralis ausgiebige Zuckung der entsprechenden Muskeln, bei stärkeren Schlägen tritt ein typischer Krampfanfall ein. Beim Beklopfen der Vorderarmmuskulatur springen die einzelnen Finger wie die Hämmer einer Claviatur in die Höhe. Druck auf die grossen Getäss- und Nervenstämme hat sofort den typischen Krampf zur Folge unter intensiver blaurother Verfärbung der betreffenden Extremität.

Temperatur am 3. April 6 Uhr Abends 38,0
8 „ „ 37,6
„ 4. „ Morgens 37,0
Mittags 37,2
Abends 37,6

Im Allgemeinen status idem. Durchschnittlich alle 4 Stunden ein Krampf. Die electrische Untersuchung [1]) ergibt hochgradige Steigerung der faradischen und galvanischen Erregbarkeit der Nerven und Muskeln, namentlich des Ulnaris, des Accessorius Will. und des Musc. Cucullaris. Zuckungsformel nicht verändert, AS- und AOe-Tetanus leicht auszulösen.

5. April. Temperatur normal. Keine spontanen Anfälle. Chvostek, Trousseau etc. vorhanden.

6. April. Herpes labialis an der rechten Oberlippe.

11. April. Chvost. so deutlich wie je, Trouss.-Phänomen nach 2 Minuten langem Druck.

12.—16. April. Keine spontanen Anfälle. Mechanische und electrische Erregbarkeit noch hochgradig gesteigert. Keine Sensibilitätsstörung. — Verlässt trotz dringenden Widerrathens die Anstalt.

22. April. Die Patientin wird Abends 7 Uhr in einem Krampfanfall wieder hereingebracht und bietet dasselbe Bild wie früher, nur dass sich auch die Gesichtsmuskulatur durch ein eigenthümliches Zugespitztsein des Mundes betheiligt zeigt. Während der Krämpfe und nach denselben starke fibrilläre Zuckungen. Jeder auf die Körperoberfläche ausgeübte Reiz ruft sofort einen neuen Anfall hervor. Die noch am Abend vorgenommene electrische Untersuchung ergibt eine enorm gesteigerte Erregbarkeit, z. B. KS-Tetanus bei einer Stromstärke von 0,1 Mill. A. am Ulnaris, Cruralis, Access. Willis. Lässt man den galvanischen Strom längere Zeit durch den Vorderarm oder Oberschenkel fliessen, so steigern sich die fibrillären Zuckungen zu einem förmlichen Wogen in der Muskulatur oder werden, wenn sie vorher nicht bestanden, wieder hervorgerufen. Patellarreflexe fehlen vollständig. — Chloralhydrat (1,0). Warmes Bad, das einige Erleichterung bringt.

Temperatur Abends 36,0
23. April „ Morgens 38,3
Mittags 36,0
Abends 37,0

1) Bezüglich der erhaltenen Zahlenwerthe wird der besseren Uebersicht halber auf die nachfolgende Tabelle verwiesen. Die Messung der Stromstärke geschah beim galvanischen Strom mittels des Edelmann'schen Galvanometers, beim faradischen durch Ablesung des Rollenabstandes. Zur Beurtheilung der Erregbarkeitsverhältnisse dienten die Stintzing'schen Normalwerthe, und um etwaige grössere durch den Apparat verursachte Fehlerquellen auszuschliessen, ein Vergleich mit gesunden Individuen, die fast bei jeder Sitzung wechselten. Ferner muss ich noch erwähnen, dass der mir zur Verfügung stehende Schlittenapparat keine grössere Abschwächung zuliess als auf 145 mm R. A., eine Zahl, welche bei der hochgradigen Steigerung der Erregbarkeit weit hätte überschritten werden können, und dass ich mich daher mit der Konstatirung der Stärke der Zuckung bei der genannten Stromstärke begnügen musste. Der Zahl 145 ist ein + beigesetzt, wenn die Zuckung noch sehr stark, + wenn sie noch mittelstark war.

Electrische Erregbarkeit der Muskeln und Nerven bei Fall II.

			Stintzing's Normal-Grenzwerthe	am 4. bis 6. IV.	12. bis 14. IV.	22. IV. Tag des 1. Recid. und der gehäuft. Krämpfe	23. IV.	27. IV.	30. IV.	4. V.	13. V.	20. V.	25. V.	31. V.	6. VI.
Nerv.	Facialis	Far. E. in mm R. A.	132—110	145	145	145 +	145	—	140	—	135	143	—	—	145
		Galv. E. in M. A.	1,0–2,5	0,8	0,8	0,2	0,8	—	0,9	—	0,9–1,0	1,0	—	—	0,6
	Access. Will.	Far. E. in mm R. A.	145–130	145 +	145 +	145 +	145	145 +	145 +	—	122	142	128	145 +	145 +
		Galv. E. in M. A.	0,1—0,4	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,05	—	0,2	0,3	0,4	0,1	0,05
	Radialis	Far. E. in mm R. A.	120—90	145	140	—	145	135	140	140	122	—	122	127	145 +
		Galv. E. in M. A.	0,9—2,7	0,4	0,4	—	0,3	0,5	0,4	0,5	1,0	—	1,3	0,6	0,1
	Medianus	Far. E. in mm R. A.	135—110	145 +	145 +	145 +	145 +	142	145	145	140	—	138	132	145 +
		Galv. E. in M. A.	0,3–1,5	0,1	0,1	0,02	0,1	0,5	0,1	0,1	0,4	—	0,3	0,2	0,05
	Ulnaris	Far. E. in mm R. A.	140—120	145 +	145 +	145 +	145 +	145 +	145	145 +	140	145 +	145 +	145 +	145 +
		Galv. E. in M. A.	0,2—0,9	0,05	0,05	0,01?	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05
	Cruralis	Far. E. in mm R. A.	120—103	145	145	145 +	145	145	—	139	120	135	136	122	125
		Galv. E. in M. A.	0,4—1,7	0,3	0,25	0,1	0,3	0,3	—	0,3	1,1	0,3	0,2	0,8	0,4
	Peroneus	Far. E. in mm R. A.	127—103	140	143	—	130	127	135	—	110	115	121	—	132
		Galv. E. in M. A.	0,2—2,0	0,7	0,7	—	1,2	1,3	1,1	—	1,9	1,8	2,0	—	0,4
	Tibialis	Far. E. in mm R. A.	120—95	145	145	—	145	122	145	140	122	—	131	—	134
		Galv. E. in M. A.	0,4—2,5	0,3	0,2	—	0,3	0,9	0,3	0,4	1,2	—	1,2	—	1,1
Musc.	Cucullaris	Far. E. in mm R. A.	116	145 +	145 +	145 +	145 +	145 +	145	145 +	140	142	140	145 +	145 +
		Galv. E. in M. A.	1,6	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,15	0,2	0,2	0,05
	Supinator longus	Far. E. in mm R. A.	109—106	145 +	145 +	145 +	140	140	—	140	132	141	134	127	128
		Galv. E. in M. A.	1,1—1,7	0,2	0,3	0,1	0,3	0,7	—	0,5	0,5	0,8	0,3	0,6	0,6
	Extensor. dig. comm.	Far. E. in mm R. A.	115—95	135	135	—	145	—	—	—	128	—	—	—	130
		Galv. E. in M. A.	0,6—3,0	0,8	0,7	—	0,6	—	—	—	1,0	—	—	—	1,0
	Ulnaris intern.	Far. E. in mm R. A.	133—96	143	145 +	—	145 +	130	—	—	130	—	—	—	129
		Galv. E. in M. A	0,9—2,9	0,4	0,3	—	0,4	0,8	—	—	0,8	—	—	—	1,0
	Abductor digit. min.	Far. E. in mm R. A.	115—110	140	135	—	145	—	—	—	127	131	125	—	124
		Galv. E. in M. A.	2,5	0,7	0,7	—	0,7	—	—	—	0,6	0,4	0,3	—	0,6
	Tibialis antic	Far. E. in mm R. A.	123—106	130	132	—	120	115	—	—	112	114	—	—	110
		Galv. E. in M. A.	1,8—5,0	1,5	1,0	—	1,5	1,9	—	—	2,0	2,1	—	—	2,5
	Vastus internus	Far. E. in mm R. A.	115—113	145 +	142	—	140	—	125	113	—	122	—	—	120
		Galv. E. in M. A.	0,6—1,3	0,7	1,2	—	0,5	—	1,3	1,3	—	1,0	—	—	1,0

Anfälle seltener, hören gegen Abend ganz auf. Patellarsehnenreflexe wieder vorhanden. Keine Sensibilitätsstörungen. Innerer Organbefund negativ. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker, qualitativ kein Aceton.

24. April Temperatur Morgens 37,9, keine spontan. Anf. nachweisbar.
Mittags 37,7, Trousseau vom Cruralis aus nicht mehr auszulösen.
Abends 37,6
25. April „ Morgens 37,1
Mittags 37,5
Abends 37,8
26. April „ 36,3, von da ab normal.

26. April. Selten auftretende ziehende Schmerzen in den Extremitäten. Symptomentrias noch sehr deutlich.

30. April. Völliges Wohlbefinden. Trousseau'sches Phänomen erscheint erst nach $3^1/_2$ Minuten langem Druck. Chvostek noch ebenso stark. Galvanische und faradische Erregbarkeit der meisten Nerven und Muskeln mit Ausnahme des Ulnaris und des Accessorius gesunken, welch' letztere jedoch ebenfalls eine geringe Abnahme zeigen.

4. Mai. Nerven und Muskeln der Unterextremitäten zeigen noch weitere Erregbarkeitsabnahme; Ulnaris, Radialis und Accessor., von den Muskeln der Cucullaris wieder eine Steigerung. Trousseau erscheint erst nach langem Druck. Chvostek unvermindert. Patientin gibt an, dass Krämpfe eintreten, wenn sie die Hände längere Zeit hängen lasse.

13. Mai. Befinden ganz ungestört. Chvostek in alter Stärke, die mechanische Erregbarkeit der übrigen Nerven nicht mehr deutlich erhöht. Trousseau erscheint erst nach 4 Minuten langer Umschnürung des Oberarmes. Electrische Untersuchung ergibt auffallend niedrige Werthe, sogar beim Ulnaris und Accesorius.

20. Mai. Zunahme der electrischen Erregbarkeit nur am Ulnaris und Accessorius.

25. Mai. Patientin verlässt die Anstalt, da sie sich ganz wohl fühlt, kommt jedoch noch von Zeit zu Zeit zur electrischen Untersuchung.

31. Mai. Behauptet, dass sich mit schlechterer Witterung auch Pelzigsein und Kriebeln in den Fingern einstelle. Trousseau'sches Phänomen leicht auslösbar. Access. und Ulnaris zeigen wieder bedeutende Steigerung der electrischen Erregbarkeit, eine Abnahme dagegen die Muskeln.

6. Juni. Häufig eintretende Parästhesien; Patientin will wieder Krämpfe gehabt haben. Chvostek so stark wie je, Trousseau sofort auslösbar. Faradische und galvanische Erregbarkeit aller Nerven der Oberextremität wieder hochgradig gesteigert, während die Nerven der Unterextremitäten sich nur wenig betheiligen und die Muskeln mit Ausnahme d. Cucullaris ein stetes Absinken zeigen. Erregbarkeit der sensiblen Nerven auch diesmal nicht als gesteigert nachweisbar. Patellarsehnenreflexe auffallend schwach.

Patientin reist in ihre Heimath und muss daher aus der Beobachtung entlassen werden.

Beim genaueren Eingehen auf die Symptome der beiden Fälle

muss es zunächst auffallen, dass bei dem ersten Falle von den Zeichen, die gegenwärtig zur Diagnose der Tetanie für nothwendig erachtet werden, nämlich die Erhöhung der mechanischen und electrischen Erregbarkeit der Nerven und das Trousseau'sche Phänomen, zwei fehlten: es konnte weder das letztere noch das Facialisphänomen nachgewiesen werden. Die typischen Krämpfe an den Händen, verbunden mit der erhöhten elektrischen Erregbarkeit lassen jedoch keinen Zweifel an der Diagnose zu. Fälle, in denen das Trousseau'sche Phänomen fehlte, finden sich übrigens in der Literatur mehrfach verzeichnet, so z. B. von Hoffmann (2) und von den meisten Autoren wird angegeben, dass es eines der Symptome ist, welches zuerst wieder verschwindet. Zu diesem Resultat kommt Loos (3) bei Besprechung seiner sehr zahlreichen Beobachtungen über die Tetanie der Kinder, ebenso N. Weiss (4), Hoffmann etc. Eigenthümlicher ist es, dass auch die mechanische Erregbarkeit der Nerven nicht erhöht schien. Denn diese wird im Allgemeinen als das constanteste und am längsten persistirende Symptom angesehen. Aber auch hiervon sind mehrere Ausnahmen beobachtet, so dass unser Fall in der Beziehung kein Unicum darstellt. Berücksichtigt man ferner, dass die Patientin erst 4 Monate nach der Operation in unsere Behandlung gelangte, so ist es ganz gut möglich, dass es sich nicht um ein vollständiges Fehlen, sondern um frühzeitigeres Verschwinden der genannten Erscheinungen gehandelt hat. Man findet nämlich häufig bei den von den Autoren beschriebenen Kropftetanien die Angabe, dass die Krankheit sich schon am 6.—7. Tage nach der Operation bemerkbar macht, in kurzer Zeit ihren Höhepunkt erreicht, und nach einiger Zeit zuweilen spontane Besserung zeigen kann.

Während somit der erste Fall vom gewöhnlichen Bilde nicht unwesentlich abweicht, waren bei dem anderen neben den gewöhnlicheren auch die selteneren, aber deswegen nicht weniger characteristischen Zeichen der Tetanie in hohem Maasse ausgeprägt. Ungemein deutlich und während der ganzen Beobachtungsdauer soviel wie keinen Schwankungen unterworfen präsentirte sich das Chvostek'sche Phänomen: Man brauchte nur ganz leise in der Gegend des Jochbeins mit dem Stiel des Percussionshammers zu streichen, um eine ganz allgemeine und intensive Zuckung der entsprechenden Gesichtshälfte zu bekommen. Wie schon oben erwähnt, stimmt die Constanz dieser Erscheinung in unserem Fall mit der Regel überein, ebenso wie der Umstand, dass die mechanische Erregbarkeit des Facialis am stärksten war und nur auf den Höhe-

punkten der Erkrankung auch andere Nerven an der Steigerung participirten. Interessanter erscheint das Verhalten der Nerven und Muskeln gegen den elektrischen Strom.

Bekanntlich steht man jetzt nach längerer Hin- und Herrede auf dem Standpunkt, dass die Erhöhung der Nervenerregbarkeit für den galvanischen Strom das weit häufigere ist, und dass die faradische Erregbarkeitserhöhung weit seltener zu beobachten sein soll. v. Frankl-Hochwart (5), der wohl die eingehendsten Untersuchungen in dieser Beziehung vorgenommen hat, behauptet, allerdings nicht ohne von verschiedenen Seiten Widerspruch zu finden, dass beim Gesunden so wenig wie beim Tetaniekranken die galvanische und faradische Erregbarkeit Hand in Hand gehen müssten und dass daher die eine sehr wohl ohne die andere eine Steigerung erfahren könnte. Neuere Beobachtungen haben seine Resultate bestätigt, und so ist an diesem Verhalten trotz gegentheiliger Angaben in verschiedenen Lehrbüchern nicht mehr zu zweifeln. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, zeigt hingegen unser Fall ein Hand in Handgehen der galvanischen Erregbarkeitserhöhung mit der faradischen in so prägnanter Weise, dass man bei einem galvanischen Werth fast immer auf denselben faradischen stösst. Was die einzelnen Nerven betrifft, so war, wie dies gewöhnlich der Fall sein soll, der Ulnaris am stärksten betheiligt und den geringsten Schwankungen unterworfen, nach ihm der Accessorius Willisii, an 3. Stelle der Medianus. Die übrigen hatten alle das Gemeinsame, dass sie nicht nur bei den einzelnen Exacerbationen eine geringere Erregbarkeitshöhe erreichten, sondern auch nach denselben einen viel rascheren Abfall zeigten. Ferner wiesen die Nerven der Unterextremitäten insofern ein besonderes Verhalten auf, als sie bei der gegen den 6. Juni hin auftretenden Steigerung sich nur wenig mehr betheiligten, während ihre Anspruchsfähigkeit in den ersten Beobachtungstagen eine beträchtlich erhöhte war.

Eigenthümlich gestaltete sich die Erregbarkeit der Muskeln.

Ueber das Verhalten der letzteren bei der Tetanie liegen relativ wenige Beobachtungen vor; so erwähnt z. B. Hoffmann (2) gar nichts von ihnen. v. Frankl-Hochwart (5) hat gefunden, dass sie durchaus nicht constant an der allgemeinen Uebererregbarkeit sich betheiligen; wenn ja, so zeigten sie häufiger eine Erhöhung für den constanten als den faradischen Strom.

Uebersieht man nun die in der Tabelle aufgezeichneten Werthe, so erhellt zunächst, dass die Muskeln unter sich dasselbe Hand- in Handgehen der galvanischen mit der faradischen Erregbarkeit

zeigen, wie wir das bei den Nerven gesehen haben. Während ihre Erregbarkeitsverhältnisse aber im Anfang der Erkrankung sich ungefähr denen der Nerven conform verhielten, mit ihnen erhöht waren und absanken bis zum 13. Mai (s. d.), machten sie die wieder folgende Steigerung der Nervenerregbarkeit nicht mehr mit, sondern zeigten eher eine Verminderung. Es erscheint dieses Verhalten aus zwei Gründen werthvoll: v. Frankl-Hochwart (6) verlangt von einer sicheren Constatirung einer Uebererregbarkeit erstens einen Vergleich mit Paralleltabellen und zweitens, da diese Methode die Fehlerquelle in sich birgt, dass die mit dem Durchschnittswerth übereinstimmend gefundene Zahl für das betr. Individuum relativ zu hoch sein kann, den Nachweis niedrigerer Werthe nach der Erkrankung. Beide Anforderungen sind in unserem Fall erfüllt und es ist somit bewiesen, dass das seltene Vorkommniss einer Erhöhung der Muskelerregbarkeit für beide Stromesarten vorlag, ebenso, wie eine solche an den Nerven zu constatiren war.

Ferner beweist die Thatsache, dass bei ein- und derselben Erkrankung die Erregbarkeit einzelner Nerven und der Muskeln einmal erhöht und einmal normal oder fast normal gefunden werden konnte, wie recht diejenigen Autoren haben, welche darauf hinweisen, dass im Krankheitsbild der Tetanie die Selbständigkeit der Symptome und ihre Unabhängigkeit von einander eine grosse Rolle spielt und dass desshalb bei der Verallgemeinerung einzelner Beobachtungen grosse Vorsicht geboten erscheint.

Je allgemeiner sich die Uebererregbarkeit auf die motorische Sphäre verbreitet zeigte, desto merkwürdiger ist es, dass weder die mechanische noch die elektrische Erregbarkeit der sensiblen Nerven sich erhöht erwies: Es gelang nie, auch bei stärkerem Beklopfen des Ulnaris und Supraorbitalis, das von Hoffmann (2) entdeckte Symptom nachzuweisen, das darin besteht, dass die Patienten genau auf den Verbreitungsbezirk der erregten Nerven localisirte Empfindungen haben, und ebensowenig Erfolg hatte die elektrische Prüfung.

Dass bei unserem Fall so häufig fibrilläre Zuckungen beobachtet werden konnten, gehört zu den gewöhnlichen Vorkommnissen bei der Tetanie. Selten aber ist, dass dieselben durch Einwirkung eines constanten Stromes in der oben geschilderten Weise sich so enorm verstärken oder hervorrufen liessen. Es findet sich ein solches Verhalten erwähnt von Hoffmann (2) und von v. Bechterew (7), der durch einfaches Durchleiten eines galvanischen Stromes nach krampfhaften Contractionen in einzelnen Muskeln sogar echten tonischen Krampf der ganzen Hand erzielte. Derselbe machte auch

die eigenthümliche Beobachtung, dass, wenn er einen Nerv mehrmals hinter einander mit ein und derselben Stromstärke reizte, die Zuckung immer stärker wurde und sich schliesslich in tonischen Krampf verwandelte. Er führt dies zurück auf eine Steigerung der Erregbarkeit, da bei gleichbleibendem Reiz eine immer stärkere Zuckung auftrete, und nennt deshalb den Vorgang „Erregungsreaction". Dieselbe konnte er auch bei seinem Fall für mechanische Reize constatiren. Ein ganz ähnliches Verhalten zeigte einmal während einer elektrischen Prüfung der Musc. cucullaris unserer Patientin, ohne dass es gelungen wäre, es an anderen Stellen und am Cucullaris selbst noch einmal hervorzurufen.

Mit Ausnahme des bei Fall II beobachteten und für seine Beurtheilung sehr wichtigen Herpes labialis boten alle sonstigen Symptome nichts vom gewöhnlichen Bilde Abweichendes. Dies gilt auch von dem Fehlen der Patellarsehnenreflexe während der Anfälle und den Temperaturverhältnissen. So fand v. Jaksch (8) in einem Siebentel seiner Fälle von Arbeitertetanie, v. Frankl-Hochwart(1) in einem Zehntel Temperatursteigerungen, und des letzteren Vermuthung, dass diese Zahl wahrscheinlich zu niedrig angesetzt sei, da das Fieber meist nur im Anfang der Erkrankung vorhanden sei und sich dadurch häufig der Beobachtung entziehe, würde durch unseren Fall eine Stütze erhalten; denn es war sowohl bei der ersten wie zweiten Attaque nur die ersten zwei Tage nachzuweisen.

Der Krankheitsverlauf im Ganzen gestaltete sich bei Fall I insofern bemerkenswerth, als die Darreichung von Thyreoidintabletten eine entschiedene Besserung im Gefolge hatte. Wie aus der Krankengeschichte ersichtlich ist, waren zuletzt weder Krämpfe noch Parästhesien nachzuweisen. Da das Trousseau'sche Phänomen schon gleich von Anfang an fehlte, so erübrigte, um den Fall als vollgültigen Beweis für die heilende Wirkung des Thyreoidins bei Kropftetanie verwerthen zu können, nur die Constatirung des Absinkens der elektrischen Erregbarkeit.

Von Heilung und Besserung von Tetanie durch Darreichung von Schilddrüsenextract wird wiederholt berichtet, z. B. von Hoffmann (9), Gottstein (10). Namentlich der von Letzterem erwähnte Fall ist seiner sich an das Thierexperiment anlehnenden Versuchsanordnung wegen bemerkenswerth: Es handelte sich um eine Kranke, welche seit ihrer Kindheit an Tetanie litt und bei der von der Schilddrüse nichts mehr nachzuweisen war als ein dem Isthmus entsprechender, derber wallnussgrosser Knoten. Da damals gerade die Experimente Eiselsberg's an thyreoidectomirten

Katzen ihre Wirkung auszuüben begannen, so wurde bei der Patientin ein ähnlicher Versuch unternommen, indem ihr das eben einer anderen Patientin entnommene diffuse Adenom der Schilddrüse theils in die Bauchhöhle, theils in die Bauchwand eingepflanzt, und da eine Eiterung der Operationswunde den ersten Misserfolg erklärlich scheinen liess, die Operation ein zweites Mal wiederholt wurde. Die Besserung war eine ganz deutliche, aber nicht anhaltend, so dass zur innerlichen Darreichung von Thyreoidin geschritten wurde. Dies hatte insofern einen glänzenden Erfolg, als die seit der Kindheit bestehenden Krämpfe und Parästhesien, sowie die objectiven Tetaniesymptome völlig verschwanden.

Der Krankheitsverlauf bei Fall II ist im Allgemeinen ein acut recidivirender zu nennen: Man kann im Ganzen drei Höhepunkte unterscheiden, der erste am 4.—12. April und getrennt vom zweiten durch einen nur sehr geringen Rückgang der Erscheinungen, der zweite am 22. April, dann rasche und entschiedene Besserung bis zum 13. Mai, an welchem Tag die electrische Untersuchung relativ auffallend niedrige Werthe ergab; allmähliches, erneutes Wiederansteigen bis zum 6. Juni. Wie die Erkrankung bei weiterer Beobachtung verlaufen wäre, lässt sich natürlich nur vermuthen; es ist möglich, dass es bei den zum Schluss beobachteten Symptomen sein Bewenden gehabt und kein neuerliches Krampfstadium sich ausgebildet hat; jedenfalls besteht bei der Patientin die sogen. „latente Tetanie“ noch längere Zeit fort, und es ist, nachdem man weiss, dass sich auch die idiopathischen Tetanien monate- und jahrelang hinausziehen können, die Prognose quoad sanitatem futuram nicht allzu günstig zu stellen.

Unter welche Tetaniegruppen sind unsere Fälle einzureihen?

Vor nicht sehr langer Zeit noch herrschte bezüglich der Aufstellung derselben eine ziemliche Verwirrung. Es lagen eine Masse von Einzelbeobachtungen von dem Vorkommen der Tetanie bei den verschiedensten Affectionen vor, von denen fast jede schon als Ursache verantwortlich gemacht worden ist. Man sah tetanoide Krämpfe auftreten während der Schwangerschaft, öfters bei ein- und demselben Individuum jedesmal bei neuerlicher Gravidität, bei Gastroectasie, Helminthiasis, nach Infectionskrankheiten und bei Intoxicationen, bei Constitutionsanomalien, wie der Rhachitis der Kinder etc. Als sich dann die Beobachtungen immer mehr häuften, dass es eine Tetanieform gäbe, welche epi- und endemisch aufträte, gewisse Monate des Jahres und gewisse Oertlichkeiten fast ausschliesslich bevorzuge, unter welcher vorher ganz gesunde Leute zum grössten

Theil mit Fieber erkrankten, trennte man diese Gruppe als primäre, idiopathische ab und fasste die anderen Formen unter einer zweiten als secundäre zusammen. Jedoch machen sich an der Berechtigung dieser Eintheilung bereits wieder begründete Zweifel geltend. Beobachtungen wie die, dass die Tetanie der Schwangeren und die der Kinder von ähnlichen Zeit- und Ortsverhältnissen abhängig ist, wie die primäre Form, dass bei ein- und demselben Individuum der Ausbruch der Krankheit geknüpft war einmal an ein Puerperium, das 2. Mal an einen Typhus, das 3. Mal an eine Erkältung (Fall von Hoffmann (2), machen es sehr wahrscheinlich, dass den meisten der genannten Ursachen nur eine das latent bestehende Leiden auslösende Bedeutung zukommt. Eine Ausnahme hiervon machen nur die Kropfexstirpation und die in ähnlichem Sinne wirkenden Schilddrüsenerkrankungen. Durch die Untersuchungen Eiselsberg's (11) ist jetzt endgültig festgestellt, dass es der Ausfall der Schilddrüsenfunction allein ist, welcher die Krampfzustände bewirkt. Die Beweiskette wurde geschlossen durch die oben schon erwähnten Experimente Eiselsberg's, der die Tetanie thyreoidectomirter Katzen durch Wiedereinheilung der Schilddrüse in die Bauchhöhle zur Heilung brachte, und in gleichem Sinne sprechen ja die Erfahrungen am Menschen.

In neuester Zeit besteht die Neigung, auch diese beiden letzten Gruppen, die primäre und die Kropftetanie, unter einen Hut zu bringen, indem man auch für jene eine Functionsstörung der Schilddrüse verantwortlich machen will. Hoffmann (9) glaubt sich auf Grund der mancherlei Berührungspunkte, welche die epidemische Tetanie und das nach Kropfexstirpation sich einstellende Myxödem mit einander haben und auf die einzugehen hier zu weit führen würde, zu der Vermuthung berechtigt, dass die Tetanie bei einer grösseren Anzahl von Menschen latent bestehe und zwar auf dem Boden einer abnormen Thätigkeit der Schilddrüse, und durch auslösende Momente, wie z. B. durch die bei der epidemischen Form eine so grosse Rolle spielenden äusseren Verhältnisse, manifest werde; und Schultze (12) erklärt, man müsse bedenken, dass in Frankreich, in Wien, ebenso wie die Tetanie, so auch der Kropf häufig sei und dass es sich sehr gut denken liesse, dass in gewissen Gegenden irgend welche Einwirkungen besonders häufig oder ausschliesslich vorkämen, welche durch Herbeiführung von Schilddrüsenververänderungen sowohl Kropf als Tetanie herbeiführen. Gegen diese an sich plausible Annahme lässt sich jedoch einwenden, dass von Frankl-Hochwart (1) unter einer grossen Anzahl von Arbeiter-

tetanien nur sehr selten Veränderungen an der Schilddrüse wahrnehmen konnte und dass z. B. in Steiermark und Tirol das Vorkommen der Tetanie ein ebenso seltenes ist, wie das des Kropfes ein häufiges.

Acceptiren wir die Verschmelzung der in Rede stehenden Formen noch nicht, so kann die Rubricirung unserer beiden Fälle unter sie nicht zweifelhaft sein: Der erste ist die Folge der einige Monate vorher vorgenommenen Schilddrüsenexstirpation und in dem zweiten haben wir einen echten Fall von idiopathischer Tetanie vor uns. Man kann das wohl mit Sicherheit behaupten, obwohl das für die Diagnose einer Infectionskrankheit immer werthvolle Symptom des epidemischen Auftretens fehlt, da ein solches hier eben nicht zu beobachten ist. Denn auf der einen Seite fehlt Alles von den oben genannten Ursachen, worauf man die Erkrankung zurückführen könnte — die bei der Patientin vergrösserte Schilddrüse dürfte kaum von Belang sein —, auf der anderen Seite sprachen das Fieber, für das sich ebenfalls nicht der mindeste Grund sonst auffinden liess, die mit Fieber begleiteten Recidive, das Auftreten des Herpes labialis so deutlich, dass eine andere Auffassung der Affection als die einer Infection kaum möglich erscheint. Es ist vielleicht nicht ohne Interesse, hier hinzuzufügen, dass die eine der Schwestern der Patientin, ein blühend aussehendes junges Mädchen, das mit derselben das gleiche Haus bewohnte und dieselbe Beschäftigung hatte, ein ganz deutliches Facialisphänomen aufwies, vielleicht nichts anderes, als der Ausdruck eines geringgradigen tetanoiden Zustandes und die Folge derselben Schädlichkeit, welche bei unserer Patientin das ausgeprägte Bild der Tetanie hervorgerufen hatte. v. Frankl-Hochwart (1) und Schultze (12) bezeichnen wenigstens das Auftreten des Chvostek'schen Phänomens während des Herrschens einer Tetanieepidemie als höchst verdächtig auf den sogenannten latenten tetanoiden Zustand. Und wenn auch der erstere Autor zugibt und selbst als einer der ersten nachgewiesen hat, dass sich das genannte Phänomen auch bei Gesunden finden kann, so erwähnt er doch zugleich, dass er dieses Vorkommen viel häufiger in Tetanie-Monaten und -Jahren angetroffen habe.

Bezüglich des Wesens der Tetanie, des Sitzes der Erkrankung, ist noch keine Uebereinstimmung der Anschauungen erzielt. Am schärfsten hat seine Ansicht hierüber Schlesinger (13) ausgesprochen in einer Abhandlung, die „Versuch einer Theorie der Tetanie" betitelt ist. Sein Gedankengang ist in Kurzem folgender:

Die bei der Tetanie zu beobachtenden Krämpfe sind nichts

anderes als ein natürliches Trousseau'sches Phänomen, d. h. sie kommen auf dieselbe Weise zu Stande wie dieses und seine Erklärungsweise kann auch für sie gelten. Dass das Trousseau'sche Phänomen nicht in Folge des Druckes auf die Gefässe, sondern auf die Nervenstämme eintritt, ist unter Anderem auch durch das Experiment v. Frankl-Hochwart's (1) endgültig festgestellt. Es fragt sich daher nur noch, ob es die Folge einer directen Reizung oder ein Reflexvorgang ist. Die erstere Annahme hat von vorn herein die grössere Wahrscheinlichkeit für sich, da sie in der Uebererregbarkeit der Nerven ihre natürliche Erklärung findet. Trotzdem ist sie nicht richtig. Denn erstens müsste das Trousseau'sche Phänomen da am stärksten auftreten, wo auch die Erregbarkeit am höchsten ist; durch Druck auf den Facialis hat man aber noch nie Gesichtskrampf hervorrufen können; zweitens müsste es sich auch bei tetaniefreien Individuen mit erhöhter peripherer Nervenerregbarkeit erzielen lassen. Auch das gelingt nicht. Wenn also die Reizung nicht direct erfolgt, so kann sie nur auf indirectem reflectorischen Wege zu Stande kommen. Da die Reflexbahn aus 3 Abschnitten besteht, der sensiblen und motorischen Bahn und dem umschaltenden Centralorgan, so könnte noch die Uebererregbarkeit der sensiblen Nerven und die hierdurch abnorm gut auf das Centralorgan fortgeleitete Reizwirkung die Ursache der Krämpfe sein. Aber auch dieser Einwand wird hinfällig dadurch, dass Krämpfe auch bei tetaniefreien Individuen mit Uebererregbarkeit der sensiblen Nerven auftreten müssten, was nie zu beobachten war. Es bleibt also nichts übrig, als eine Uebererregbarkeit im Centralnervensystem anzunehmen, die nur eines auslösenden Momentes harre, um die Krämpfe hervortreten zu lassen. — Damit stimmten alle Beobachtungen überein, die man bisher über die Entstehung der spontanen Krämpfe gemacht hat, wie das Eintreten derselben beim Kneifen der Haut und der Muskeln, nach Ausspülungen des Magens, bei Eindringen des Fingers in den Cervix bei der Tetanie der Schwangeren, bei Uterusausspülungen etc.

Seine Erklärung fände unter solchen Voraussetzungen auch das Vorkommen der Tetanie bei Gehirntumoren, bei Epilepsie etc., Zustände, durch welche das Centralorgan in einen Reizzustand versetzt sei, und vollends natürlich erscheine das Zustandekommen der epidemischen und Kropftetanie, bei denen dieser Reizzustand direct bewirkt werde durch eine toxische Substanz, einen Vorgang, für welchen sich viele Analoga in der Nervenpathologie ausfindig machen liessen.

Es ist kein Zweifel, dass diese Ausführungen kaum zu widerlegen sind; aber eine Schwäche von ihnen liegt doch darin, dass sie eines der marcantesten Symptome der Tetanie, die Uebererregbarkeit der Nerven an der Peripherie, mehr oder weniger überflüssig macht: die Krämpfe könnten ebenso gut zu Stande kommen, wenn nur das Centralnervensystem erhöhte Erregbarkeit aufweist. Etwas anderes freilich ist es, wenn, wie es der Autor ganz flüchtig andeutet, die gesteigerte periphere Erregbarkeit nur der greifbare Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit in dem mit den Nervenbahnen in directem Zusammenhang stehenden Theil des Centralnervensystems wäre, etwa so, wie wir die Entartungsreaction bei atrophischen Lähmungen so und so oft als Folge von Störungen in den grauen Vordersäulen auffassen müssen. Dann müssten wir gerade aus dem Verhalten der peripheren Nerven bei der Tetanie, gerade so wie wir das bei den atrophischen Lähmungen zu thun gewohnt sind, den zwingenden Schluss machen, dass die durch sie bewirkte Störung in der Bahn der peripheren Neurone liegt, und, da alles, was wir für characteristische Kriterien einer Rückenmarksaffection ansprechen, bei der Tetanie gegeben erscheint, (wie das bilaterale Auftreten der Krämpfe, das Beschränktsein derselben auf eine Querschnittsregion, die Störungen der Sehnenreflexe etc.) ihren Sitz in den Anfang der peripheren Neurone, in die graue Substanz des Rückenmarkes verlegen.

Auch das, dass bei der Tetanie mehrfache cerebrale Störungen beobachtet wurden, wie von v. Frankl-Hochwart(1) hallucinatorisches Irresein und Epilepsie, spricht nicht dagegen; denn es ist nicht einzusehen, warum die Rückenmarksaffection nicht auch einmal aufsteigend sich auf die Medulla oblongata und das Cerebrum verbreiten kann, dort zu Erscheinungen führend wie zu der mehrfach berichteten Glycosurie, Polyurie und Polydipsie (Fall von Hoffmann(2)), hier zu hallucinatorischem Irresein oder zu epileptischen Krämpfen je nach der vorwiegenden Betheiligung der psychosensoriellen oder psychomotorischen Sphäre. Dass manche Formen von Epilepsie und Tetanie verwandte Zustände sind, geht aus den mancherlei Umständen hervor, die sie gemeinsam haben. Beide gehen oft auf ähnliche Ursachen zurück (Tetanie und Epilepsie bei Gehirn- respective Rückenmarkstumoren, Tetanie bei Syringomyelie, Epilepsie bei Porencephalie); ferner gehört hierher, dass Hunde nach Schilddrüsenexstirpation nicht nur Tetanie, sondern auch epileptische Anfälle bekamen. Directe Uebergangsformen zwischen Tetanie und Epilepsie sind ebenfalls bekannt (z. B. Fall

von Friedmann: epileptische Krämpfe, Trousseau'sches Phänomen, erhöhte electrische Erregbarkeit.) Hier zu erwähnen ist auch die interessante Erscheinung, dass bei tetaniefreien Epileptikern sich relativ häufig das Chvostek'sche Phänomen finden soll.

Beide Zustände endlich können latent bestehen, nur befinden wir uns bei der einen Affection als der mehr peripher gelegenen in der Lage, sie durch die in obigem Sinne aufgefasste Erregbarkeitserhöhung der Nerven und eventuell Muskeln auch im Latenzstadium zu erkennen.

Was die in unseren Fällen angewandte Therapie betrifft, so hat die beim Fall I erfolgte Darreichung von Thyreoidin schon bei der Schilderung des Krankheitsverlaufes des Näheren Erwähnung gefunden; Fall II wurde mit warmen Bädern, Chloralhydrat, Morphium behandelt, Maassregeln, welche wohl zur Linderung der Beschwerden beizutragen, aber auf den Verlauf im Ganzen keinen Einfluss zu haben schienen.

Literaturangaben.

1. v. Frankl-Hochwart, „Die Tetanie." Speciell. Pathol. u. Therap. herausg. v. Nothnagel. Bd. XI. 1897.
2. Hoffmann, „Zur Lehre von d. Tetanie." Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 43.
3. Loos, „Die Tetanie d. Kinder." Deutsches Arch. f. klin. Medicin. Bd. 50.
4. Weiss, N., „Ueber Tetanie." Volckmann's Vorträge 1880. III. Ser.
5. v. Frankl-Hochwart, „Ueber mechanische u. elekt. Erregbarkeit der Nerven u. Muskeln bei Tetanie." Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. B. 43.
6. v. Frankl-Hochwart, „Bemerkungen zur Lehre v. d. Tetanie" Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 44.
7. v. Bechterew, „Die Tetanie." Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. VI.
8. v. Jaksch, „Beiträge z. Kenntniss d. Tetanie." Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. 17.
9. Hoffmann, „Weiterer Beitrag zur Lehre von d. Tetanie." Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. IX.
10. Gottstein, „Versuch zur Heilung der Tetanie." Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. VI.
11. Eiselsberg, „Ueber Tetanie im Anschluss an Kropfexstirp." Wien 1890. „Weitere Beiträge zur Lehre von den Folgezuständen der Kropfoperation." Beiträge zur Chirurgie. Festschrift gew. Th. Billroth. 1892.
12. Schultze, „Weiterer Beitrag zur Lehre von der Tetanie." Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. VII.
13. Schlesinger, „Versuch einer Theorie d. Tetanie." Neurolog. Centralbl. Bd. 11.

VII.

Besprechungen.

1.

M. Verworn, Beiträge zur Physiologie des Centralnervensystems. 1. Die sogenannte Hypnose der Thiere. Jena 1898.

Immer und überall wird über zunehmende Zersplitterung, über wachsendes Specialistenthum geklagt, aber in Wirklichkeit wäre es wohl nicht schwer nachzuweisen, dass gerade jetzt in den einzelnen Zweigen der Naturwissenschaft das Interesse für die Erscheinungen auf den Nachbargebieten besonders gross ist. Alle Fachabtrennungen sind ja bis zu einem gewissen Grade künstlich und nur aus äusseren Gründen berechtigt und geboten. Der Sache nützt es immer in hohem Grade, wenn man sieht, wie Lebenserscheinungen, welche in der Regel nur von Leuten eines Faches erörtert werden, sich im Kopfe eines Gelehrten spiegeln, der von anderen Voraussetzungen und mit anderen Methoden an ihre Erforschung herantritt.

Wir Aerzte sind den Physiologen, welche sich um die Aufklärung pathologischer Erscheinungen kümmern, immer dankbar und deswegen möchte ich auch die Aerzte auf die vorliegende Schrift Verworn's aufmerksam machen. Sie zeigt das lebhafte Interesse des Verfassers an den Vorgängen im Nervensystem des Menschen, welche unter dem Namen der hypnotischen zusammengefasst von ausserordentlicher Bedeutung sind. Ganz gewiss können wir ein Verständniss dieser so enorm verwickelten Dinge nur erhoffen, wenn von allen Seiten an ihre Erforschung herangegangen wird. Verworn hat die hypnoseähnlichen Erscheinungen bei Thieren untersucht und dargelegt wie ihre Entstehung zu denken ist. Die Beobachtungen sind auch für uns von grosser Bedeutung und ich empfehle deshalb ihr Studium den Aerzten auf das lebhafteste.

L. Krehl-Jena.

2.

H. Quincke und G. Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber. Wien 1899. Alfred Hölder. (Aus Nothnagel, Specielle Pathologie und Therapie.)

Das Buch ist eine treffliche und erschöpfende Monographie unserer heutigen Kenntnisse auf diesem Gebiete und füllt für die deutsche Literatur wenigstens eine sehr fühlbare Lücke aus.

Die Autoren haben sich den Stoff so vertheilt, dass Hoppe-Seyler die Cholelithiasis, die Neubildungen und Parasiten der Leber, sowie die parenchymatösen Veränderungen und Degenerationen dieses Organes bearbeitet hat. Nur die Siderosis hepatis und die Pigmentleber hat in diesem Capitel Quincke begreiflicherweise selbst geschildert.

Die übrigen Abschnitte des Buches haben sämmtlich Quincke zum Verfasser.

Was Vollständigkeit der Literaturberücksichtigung und Gründlichkeit der Durcharbeitung des Stoffes anlangt, so scheinen mir die einzelnen, Capitel ziemlich gleichwerthig und gleich vorzüglich zu sein.

Die Einleitung bildet die Darstellung der topographischen Anatomie und Diagnostik, sowie eine ganz besonders treffliche, allgemeine Physiologie und Pathologie, die in ihrer Uebersichtlichkeit und Vollständigkeit von grossem, namentlich auch didaktischem Werthe sein wird. Es sind derselben die allgemeinen Capitel über Aetiologie, Symptomatologie, Diagnose, Prognose und Therapie der Lebererkrankungen angereiht. Dann werden in drei grossen Abschnitten die Krankheiten der Gallenwege, die der Leber selbst und die der Lebergefässe behandelt.

Die Gründlichkeit der Bearbeitung wird sich am besten zeigen lassen, wenn ich einzelne Capitel beispielsweise herausgreife. So beginnt die Darstellung der Cholelithiasis von Hoppe-Seyler mit einer 8 Seiten Kleindruck langen historischen Einleitung, es werden dann Bildung und Zusammensetzung der Steine, sowie die Klinik der Steinerkrankung sehr vollständig besprochen.

Die Ansicht Riedels, dass ein grosser Theil der Gallensteinkoliken nicht Folge der Passage der Steine sei, sondern der Ausdruck einer plötzlich auftretenden und rasch wieder verschwindenden Entzündung von Gallenblase und Gallengängen wird von Hoppe-Seyler durch den Hinweis auf die erfolglosen Koliken und die Möglichkeit des Zerfalls der Steine im Darm bekämpft. Merkwürdigerweise ist übrigens die Besprechung der Cholangitis und Cholecystitis von der der Cholelithiasis getrennt und Quincke zugefallen. Die Indication zur Operation wird folgendermaassen gestellt: „Wenn trotz passender innerer Behandlung die Kolikanfälle immer wieder auftreten und dadurch die Kräfte des Kranken erschöpft werden, sein Nervensystem angegriffen, er für seine Berufsthätigkeit mehr und mehr unbrauchbar wird, so wird man dem Kranken die Operation vorschlagen."

Hervorheben möchte ich ferner die Quincke'sche Bearbeitung der Lebercirrhose. Nachdem zuerst die pathologische Anatomie und die Versuche Cirrhosen experimentell zu erzeugen, ausführlich und kritisch abgehandelt sind, gibt Quincke eine mustergiltige klinische Darstellung der Laennec-schen und der hypertrophischen Form; dann wird der sehr nöthige und wie dem Referenten scheint, sehr wohl gelungene Versuch gemacht einigermaassen Ordnung in die „Specialcirrhosen" zu bringen, von denen die Gallenstauungscirrhose, die Blutstauungscirrhose, die tuberkulöse

interstitielle Hepatitis, die Cirrhose graisseuse, die Hepatitis interstitialis flaccida, die Malarialeber, die Pigmentcirrhose der Diabetiker und die syphilitische Hepatitis unterschieden werden. Bei der enormen Literatur und der Verwirrung in derselben ist diese kritische Darstellung höchst verdienstlich.

Wenn dem Referenten eine kleine Ausstellung erlaubt ist, so hätte die Therapie und namentlich die Punction etwas ausführlicher behandelt werden können, z. B. fehlt eine Angabe, ob Quincke den Ascites vollständig zu entleeren räth oder sich mit kleineren Flüssigkeitsentnahmen begnügt.

Es würde ein eingehenderes Referat über die anderen Capitel zu ausgedehnt werden, im Allgemeinen muss aber gesagt werden, dass ein so sorgfältiges Buch, welches die experimentellen Ergebnisse, die Klinik und Therapie in gleich vorzüglicher Weise berücksichtigt und dabei so interessant und trotz der vielen Details durchaus nicht ermüdend geschrieben ist, das uneingeschränkteste Lob verdient. Das Buch gehört sicher zu den besten des grossen Sammelwerkes. M. Matthes, Jena.

3.

Meinhard Pfaundler, Ueber Magencapacität und Gastrectasie im Kindesalter. Bibliotheca medica. Abth. D. I. Heft 5. Verlag von E. Nägele. Stuttgart 1898. Preis M. 16.

Die Arbeit, die das schon so viel behandelte Thema von durchaus neuen Gesichtspunkten aus in Angriff nimmt, ist nicht nur ob des reichen Inhaltes sondern auch ob ihrer Darstellungsweise sehr interessant. Verfasser, dem eine vorzügliche physikalische Schulung zu Gute kommt, schlägt in seinen Untersuchungsmethoden und Ausführungen ganz selbstständige Wege ein, und es ist ein Vergnügen, den gleich logischen wie originellen Gedankengängen zu folgen. Die Schrift kann in ihrer Art als Muster einer wissenschaftlichen Arbeit gelten.

Der Inhalt lässt sich schwer in einen engen Rahmen zwängen und sei deshalb nur Einiges daraus wiedergegeben. Der erste Theil handelt von der Capacität des Magens und von den mechanischen Eigenschaften seiner Wandung. Pfaundler normirt nach seinen Untersuchungen an Leichen 2 Typen von Leichenmägen, „systolische“ und „diastolische“, d. h. im ersteren Falle relativ kleine Mägen mit starren, dicken Wandungen und unregelmässig wellig verlaufenden Curvaturen, im anderen Falle relativ grosse Mägen mit schlaffen, weichen Wandungen und typischer Gestaltung der Curvaturen und er führt diese Differenz auf verschieden persistirende Contractionszustände der Magenmuskulatur zurück.

Mittelst einer exakten Methode bestimmt Pfaundler die Capacität am Leichenmagen, indem er zugleich darthut, dass sich die wahre Capacität nicht in einer einzigen Zahl ausdrücken lässt, sondern nur durch eine Reihe von Zahlen — den Capacitätswerthen unter verschieden hohem Drucke — bestimmt wird, welche aneinandergereiht die Capaci-

tätscurve ergeben. Zwischen Capacität und Weite des Pylorus bestehen enge Beziehungen, so zwar, dass die wahre Capacitätsgrösse eines Magens als eine Function seiner Pylorusweite angesehen werden kann, in dem Sinne, dass sich das Umfangsmaass des Pylorus zum Capacitätsmaasse reciprok verhält; kleine Mägen haben weite, grosse Mägen haben enge Pylori. Einer der wichtigsten Leichenbefunde an kranken Mägen ist die „Ueberdehnung"; sie kann vorhanden sein, wenn sonstige anatomische und histologische Veränderungen vollkommen fehlen und ist offenbar viel häufiger als die reine Gastrectasie.

Die vitale Magencapacität des lebenden Säuglings, deren Messung — zum ersten Male wirklich exact — durch ein ebenso einfaches wie sinnreiches Verfahren geschieht, ist, verglichen mit der Capacität am Leichenmagen, unter gleichem Drucke stets merkbar kleiner; Ursache ist der im Leben vorhandene Tonusdruck (Muskeltonus, Abdominaldruck etc.). Dieser Tonusdruck ist für das Zustandekommen von „Ueberdehnungen" und Ectasien vielleicht von höherer Bedeutung wie die motorische Leistungsfähigkeit des Magens.

Der zweite Theil behandelt die Entstehung, Anatomie und Klinik der Gastrectasie und verwandter Erkrankungsformen; er bringt besonders zum ersten Punkt viel Neues. Das praktisch wichtigste Ergebniss ist wohl die gelegentlich der Magendurchleuchtung gefundene Thatsache, dass vorhergegangene Magenspülungen sogar an völlig gesunden Mägen einen acuten, optisch an der Form des Leuchtgebietes erkennbaren Lähmungszustand herbeiführten. Pfaundler räth daher, in Fällen von chronischer Gastroparese leichteren Grades von der üblichen Magenspülung abzusehen und dafür die einfache Magenentleerung mittelst des Escherich'schen Flaschenapparates zu verwenden.

Die Pfaundler'sche Arbeit ist als ein entschiedener Fortschritt in der Gastrophysik und Gastropathologie anzusehen und wird wohl manchen Anstoss geben zu weiteren Untersuchungen am Kind wie am Erwachsenen. Hecker-München.

4.

Martius, Pathogenese innerer Krankheiten, nach Vorlesungen für Studirende und Aerzte. I. Heft. Infectionskrankheiten und Autointoxicationen. 120 S. Leipzig und Wien. Franz Deutike.

Der wissenschaftlichen Thätigkeit unserer Zeit wird in sachlicher Hinsicht durch die Herrschaft des Experimentes, in formaler Beziehung aber durch die Betheiligung einer gegen frühere Zeiten ungewöhnlich grossen Anzahl rastlos arbeitender Forscher der Stempel aufgedrückt. In Folge davon wird eine solche Fülle zwar zuverlässigen, auf der andern Seite aber doch auch vielfach zusammenhangslosen Baumaterials zusammengetragen, dass dem nicht mitten in der wissenschaftlichen Strömung Befindlichen, sei es der practisch thätige Arzt oder der Studirende, der

Ueberblick sowohl über das bereits Geschaffene, als der Ausblick auf das noch zu Erwartende ausserordentlich erschwert, vielfach unmöglich gemacht wird. Von einem Ueberblick über die Details kann ohnehin keine Rede sein. Diese zu beherrschen, bleibt dem Specialforscher in seinem Specialgebiet vorbehalten. Aber auch die Richtlinien, denen entlang die Forschung sich bewegt, die werthvollen Erzadern gewissermaassen, die der das Gold der Erkenntniss Suchende verfolgt, entziehen sich nur allzu leicht dem Blick des ferner Stehenden. Ganz besonders gilt dies von dem Arbeitsgebiet, das in den letzten Jahrzehnten am meisten cultivirt worden ist, von der Aetiologie und Pathogenese der inneren Krankheiten. Ungemein gross und dadurch verwirrend ist gerade hier der Gewinn an neuen Thatsachen und Gesichtspunkten. Aber nicht nur das! Angesichts der blendenden neuerschlossenen Schätze droht gerade hier auch Gefahr, unsern gesicherten alten Besitz geringer, als er es verdient, zu veranschlagen, in Einseitigkeit zu verfallen, ja wohl gar in übereilter Verallgemeinerung vereinzelter Beobachtungen den festen Boden der Thatsachen zu verlassen und in das Reich der Speculation abzuschweifen.

Aus solchen Ueberlegungen ist die Arbeit von Martius entstanden. Er will die Principien darlegen, die sich aus den bisher gewonnenen gesicherten Ergebnissen der Forschung folgern lassen und die zugleich die Richtung bestimmen, in der der weitere Ausbau zu geschehen hat. Zugleich aber setzt er gegenüber einer über das Ziel hinausschiessenden exclusiven Betonung einzelner, wenn allerdings auch besonders wichtiger pathogenetischer Factoren, — im vorliegenden Hefte sind das die Bakterien und die Toxine, — nachdrücklich die klinische Gesammtbetrachtung der Krankheit in ihr Recht ein. Sehr richtig hebt er vor Allem die Wichtigkeit der Rolle hervor, die dem Organismus selbst bei dem Zusammenspiel, das wir als Krankheit bezeichnen, zufällt. Denn es schleichen sich uralte Fehler des medicinischen Denkens hier und da auch in modernste Gedankenreihen ein, so gerade der der ontologischen Auffassung der Krankheit als eines selbstständigen, den Körper befallenden Wesens. Auch humoralpathologische Anklänge lassen sich hier und da wieder vernehmen und gewiss ist es anerkennerswerth, wenn solchen verstohlen sich einnistenden Irrgeistern hell ins Gesicht geleuchtet wird.

Für eine kritisch-principielle Betrachtung ist bei den Infectionskrankheiten reichlich Veranlassung gegeben. Schwanken doch hier noch eine ganze Anzahl wichtiger Begriffe (z. B. Seuche, Infection, Contagium, Miasma u. A. m.), deren möglichst präcise Definition der Verfasser sich angelegen sein lässt und geht man doch gerade auf diesem Gebiete gegenwärtig damit um, in der Oeffentlichkeit mächtige Hebel zur Abwehr in Bewegung zu setzen, die an falschen oder nicht an allen nöthigen Punkten angesetzt einen Misserfolg in Aussicht stellen oder zu unnöthigen, wenn nicht gar inhumanen Härten führen können. Es ist hier von grösster praktischer Bedeutung, die Pathogenese der in Betracht kommenden Krankheiten vollständig ins Auge zu fassen und gegen die Bakterien nicht ohne volle Würdigung der Bundesgenossenschaft des Organismus selbst zu Felde zu ziehen.

Recht nöthig ist eine kritische Sichtung auch für die sogen. Auto-

intoxicationen, dieses, wie es scheint, für die Zukunft ebenso verheissungsvollen, als gegenwärtig noch mangelhaft fundirten pathogenetischen Princip. Martius grenzt das Gebiet derselben, sehr richtig, scharf gegen die typischen Infectionskrankheiten ab, bei deren Pathogenese toxische Momente ja allerdings mitsprechen. Zu den Autointoxicationen gehören für ihn auf der einen Seite die Zustände, die durch „resorptive" Gifte entstehen, d. s. Gifte die unter gewissen Umständen im Magen-Darmkanal durch dort sesshafte Bacterien, oder bei gewissen Formen von Cystitis (Ammoniämie) oder bei putriden Lungenheerden gebildet werden, auf der anderen diejenigen, die in Folge von Toxinen auftreten, die dem Körperstoffwechsel ihren Ursprung verdanken („histiogene" Gifte). Referent hielte es allerdings für richtiger, mit F. Müller (Referat über „Autointoxicationen" auf dem Congress für innere Medicin 1898) den Begriff der Autointoxicationen bloss auf letzteren Fall zu beschränken. Denn sonst kommt man z. B. zu der subtilen Unterscheidung, dass ein Darmbacterium, das sich hübsch im Darm hält, eine „Auto"-intoxication verursacht, sowie es sich aber einfallen lässt die Darmwand zu durchdringen, eine „Infection" veranlasst. Der Begriff αὐτὸς in Autointoxication schliesst logisch die Concurrenz eines zweiten Lebewesens aus. Es ist jedoch die Frage der Abgrenzung des Begriffes nicht das Wesentliche an der Arbeit von Martius. Weit wichtiger erscheint dem Referenten die klare Zurückweisung der Versuche das Intoxicationsprincip als Eintheilungsprincip für eine grosse Reihe innerer Erkrankungen im Sinne eines natürlichen Systems zu verwenden, ganz abgesehen davon, dass ein solcher Versuch zur Zeit noch sehr verfrüht ist.

Wie Martius sehr richtig bemerkt, kann man Krankheiten nach solchen Gesichtspunkten wohl katalogisiren, nicht aber in eine natürliche, ihrem Gesammtwesen entsprechende Gruppirung bringen.

Wir können, ohne den Rahmen einer Besprechung allzuweit zu überschreiten, auf den fesselnden Stoff, der in einer nicht minder fesselnden Diction vorgetragen wird, nicht weiter eingehen. Soviel sei nur noch bemerkt, dass nicht das kleinste Verdienst von Martius die gerechte historische Würdigung der genialen Voraussicht einiger Aerzte, vor Allem Henle's in der Mitte des Jahrhunderts, auf dem Gebiete der Infectionskrankheiten ist. Wir hoffen und glauben, dass es dem Martius'schen Buche besser gehen wird, als Henle's „rationelle Pathologie", von der der Autor vermuthet, dass sie allezeit mehr gerühmt als gelesen worden sei.

Moritz.

Ausstellung für Krankenpflege.

Vom 20. Mai bis 18. Juni d. J. wird in Berlin eine Ausstellung für Krankenpflege stattfinden, welche einen ausgesprochen wissenschaftlichen Charakter tragen wird und das gesammte „Instrumentarium der modernen Medicin", soweit es die Krankenpflege betrifft, zur Vorführung bringen soll. Der Ehrenpräsident der Ausstellung ist der Cultusminister Dr. Bosse, den Vorsitz führt Geheimrath Prof. Dr. von Leyden gemeinsam mit Ministerialdirector Dr. Althoff und Geheimrath Prof. Dr. B. Fränkel, während den Vorsitz der Jury der Referent im Kriegsministerium, Generaloberarzt Dr. Schjerning übernommen hat und Privatdocent Dr. Martin Mendelsohn als Schriftführer thätig ist. Ausserdem gehören dem Organisationscomité der vortragende Rath im Cultusministerium Geh. Ober-Regierungsrath Naumann, Prof. Dr. Lassar und Stabsarzt Dr. Pannwitz an; Kommerzienrath E. Jacob ist Schatzmeister. Die Ausstellung soll nur aus ausgewählten Gegenständen bestehen; schon in der Zulassung zur Ausstellung wird eine Anerkennung enthalten sein. Dementsprechend wird jeder Aussteller, dessen Objecte zur Ausstellung zugelassen sind, ein Zulassungsdiplom erhalten. Ausser dieser Zuerkennung der Zulassungsdiplome werden Prämiirungen stattfinden, auch sind Staatsmedaillen in sichere Aussicht gestellt worden.

An die Mitarbeiter des Archivs.

Im Rahmen des Deutschen Archivs für klinische Medicin ist soeben die Festschrift zur Feier des 100jährigen Bestehens der Leipziger medicinischen Klinik erschienen. Es war für das Archiv eine gern erfüllte Dankespflicht seinen Raum für diesen Zweck in unbeschränkter Weise zur Verfügung zu stellen. Zählt es doch gerade unter seinen treuesten und fruchtbarsten Mitarbeitern nicht wenige Schüler der Leipziger Klinik.

Wenn durch die Festschrift in dem Abdruck der dem Archiv in gewöhnlicher Weise zufliessenden Arbeiten eine gewisse Stockung bewirkt wurde, so bitten wir unsere Mitarbeiter deshalb um Nachsicht. Wir werden uns bemühen dem in reicher Fülle vorliegenden Manuscriptmaterial gerecht zu werden, ohne die Geduld der Autoren allzusehr auf die Probe zu stellen. Wir können uns aber nicht enthalten bei dieser Gelegenheit an die geehrten Mitarbeiter des Archivs die dringende Bitte zu richten, bei den für das Archiv bestimmten Abhandlungen sich möglichster Kürze zu befleissigen. Nur dann kann dem berechtigten Wunsch der Autoren, dass ihre Arbeiten nicht im Redactionspult vergilben, entsprochen und nebenbei auch dem Leser das Unbehagen erspart werden, das ihn bei der Lectüre allzulang ausgesponnener Abhandlungen zu erfassen droht. Gerade in letzter Zeit sind uns eine Reihe sehr schätzenswerther aber auch sehr umfangreicher Arbeiten eingesandt worden, die zum Theil noch des Druckes harren. In Hinsicht darauf sehen wir uns genöthigt zu erklären, dass wir fortan Arbeiten, die den Raum von 3 Druckbogen überschreiten, nicht mehr werden aufnehmen können, zum Mindesten auf einer Theilung derselben bestehen müssen.

Die Redaction.

Hermann Immermann

† 9. Juni 1899.

Das deutsche Archiv hat einen seiner ältesten und treuesten Freunde durch den Tod verloren — Hermann Immermann ist nicht mehr. Wir Unterzeichneten beklagen den Verlust dieses hochbegabten und liebenswürdigen Collegen auf das Tiefste: verlieren wir doch mit ihm nicht bloss einen der thätigsten Mitarbeiter und Mitherausgeber des Archivs, sondern auch einen lieben Freund von seltener Herzensgüte und Zuverlässigkeit. Unserem Archiv stand er seit dessen Begründung im Jahre 1865 ununterbrochen nahe, anfangs als emsiger Mitarbeiter während seiner Assistententhätigkeit an Niemeyer's Klinik in Tübingen (1864—66) und an der Klinik des Aelteren von uns in Erlangen (1866—71), später als Mitherausgeber, nachdem er die Leitung der medinicischen Klinik in Basel übernommen hatte. Hier fand er ein schönes Feld für seine Thätigkeit, aber die Fäden, welche ihn mit den deutschen Kliniken und mit dem deutschen Archiv verbanden, sind nie gelockert worden, sondern haben sich in den 25 Jahren seines Baseler Wirkens in alter Festigkeit erhalten. Noch vor wenig Wochen sprach er sich in einem Briefe an den Aelteren von uns in der herzlichsten Weise über die alten Freundschaftsbeziehungen aus und erging sich in wehmüthigen Erinnerungen an die schöne Erlanger Arbeitszeit und die innigen Beziehungen, welche ihn seit jener Zeit mit so manchen Familien in Erlangen und München verbanden. Er war eben ein lieber treuer Mensch und allgemein beliebt sowohl in den Hütten der Armuth wegen seiner Herzensgüte wie in den gesellschaftlichen Kreisen der Universität wegen seiner feinen Bildung und der Anmuth

seiner Umgangsformen. Die Hervorhebung der Bedeutung seiner wissenschaftlichen Arbeiten und seiner erfolgreichen Betheiligung an den Tagungen des Congresses für innere Medicin darf als von den Lesern des Archivs gekannt und gewürdigt, hier füglich unterlassen werden. Aber den reichen Inhalt seines Lebens nach jeder anderen Richtung den Lesern vorzuführen, ist uns eine liebe Pflicht, in deren Erfüllung wir uns von den Hinterbliebenen auf das Liebenswürdigste unterstützt sahen. Die nachstehende Darstellung seines Lebensganges, welche uns von seinem ältesten Sohne Dr. Ferdinand Immermann übermittelt wurde, geben wir in unveränderter Fassung wieder. Sie spiegelt die seltene Harmonie alles dessen wieder, was das Leben des Verstorbenen, sein Familienglück, seine Berufsthätigkeit so schön und reich gestaltete.

Die Redaction.

Dr. v. Ziemssen. Dr. Moritz.

Karl Ferdinand Hermann Immermann wurde geboren am 2. September 1838 zu Magdeburg als einziger Sohn des Gymnasialprofessors am dortigen Kloster „unserer lieben Frauen", Ferdinand Wilhelm Immermann und seiner Gemahlin Johanna, geborene Viselius. In der frühesten Jugend verlor er bereits durch den Tod seine Mutter und sein jüngeres Schwesterchen. Die zweite Mutter folgte der ersten in den Tod nach, und den kaum Neunjährigen traf auch der Verlust seines innigstgeliebten Vaters, der mit wahrem Eifer an der Erweckung geistiger Interessen seines Sohnes gearbeitet hatte. Der Verwaiste wurde von dem Bruder des Vaters, der mit seiner Gattin in Gross-Salze, einem Städtchen in der Nähe Magdeburgs wohnte, dem Gerichtsrath und preussischen Abgeordneten Hermann Immermann in liebevoller Weise ins Haus aufgenommen. Jederzeit gedachte der nun so früh Verstorbene in Dankbarkeit und Ehrfurcht seines Onkels und seiner Tante, die es verstanden hatten, den Verlust von Vater und Mutter wenigstens in gewissem Grade zu ersetzen.

Seine Schulbildung genoss der theure Dahingeschiedene in Magdeburg an dem Gymnasium, an welchem sein Vater bereits gewirkt hatte. Mit rastlosem Eifer klomm er die Stufenleiter der einzelnen Klassen empor, so dass er bereits mit dem 16. Lebensjahre zur Universität entlassen werden konnte. Mit seinen einstigen Lehrern stand er in innigem freundschaftlichem Verbande und hat ein solcher bei den Ueberlebenden bis in die letzten Tage angedauert. Während dieser Periode seiner Lernzeit war Immermann in Pension bei Verwandten in der Stadt und verlebte nur die Ferien zum Theil bei seinem Onkel in Gross-Salze, zum Theil im Pfarrhause von Oschersleben, wo ebenfalls Verwandte wohnten und an welches sich sehr liebe Erinnerungen unseres theueren Todten knüpften.

Nach Ablauf der Gymnasialzeit bezog Hermann Immermann, zunächst in der Absicht Mathematik zu studiren, die Universität Halle. Eine Vorliebe für diese Wissenschaft ist ihm sein ganzes Leben hindurch geblieben. Doch nur ein Semester lag er diesem Studium ob. Die Medicin begann ihre Anziehungskraft auszuüben. Sein nach Würzburg übergesiedelter Vetter, der jetzige Sanitätsrath Bertog in Oschersleben, war die Veranlassung, dass auch unser lieber Verstorbener den Hauptsitz der medicinischen Wissenschaft am Main bezog. An diesen Aufenthalt knüpfen sich die schönsten Jugenderinnerungen und hat er oft geäussert, jene Tage seien für ihn wahre Sonnentage gewesen. Ein enger Kreis hielt treu zusammen und sind diese Beziehungen, die sich damals angeknüpft haben, niemals gestört worden. Wahre Freunde hat er dort im Corps Nassovia gefunden, die ihm theils im Tod vorangegangen, die er tief betrauerte; die andererseits durch den jetzigen herben Verlust tief erschüttert sind. In Würzburg blieb er bis zum Jahre 1859. Die Ferienzeit benutzte er dazu, mit seinem Onkel, Fusstouren in Tyrol und in der Schweiz zu machen, die seine zweite Heimath werden sollte. Die kommenden Semester verbrachte er in Greifswald und Berlin, wo er im Jahre 1860 mit einer Dissertation „Ueber das Fieber“ promovirte und 1862 die kgl. preussische Staatsprüfung bestand. Die nächsten Jahre hielt er sich behufs weiterer Ausbildung in Berlin, Wien und Paris auf, von welch letzterer Stadt aus er den Süden Frankreichs durchwanderte, und in Marsaille bei dem Ausbruch des gelben Fiebers als Arzt thätig war. Schon wollte er zu Schiff und den afrikanischen Boden betreten, da warf ihn eine schwere Erkrankung darnieder und hielt ihn in Marseille zurück.

Unterdessen gelangte an Immermann von Seiten des nach Süddeutschland übergesiedelten Professors Dr. Felix von Niemeyer, mit dem er von Greifswald her in freundschaftlichen Beziehungen stand und mit dem ihn auch familiäre Bande verknüpften, die Aufforderung, die Stellung eines Assistenzarztes am Krankenhause in Tübingen zu übernehmen, welche er auch im Jahre 1864 antrat. Gerne gedachte er später des Aufenthaltes auf Niemeyer's Gute „Niedernau“ bei Tübingen, wo er wie ein Familienmitglied aufgenommen war.

Im Jahre 1866 siedelte er nach Erlangen über, um sich als Privatdocent für innere Medicin zu habilitiren. Gleichzeitig wurde ihm die dortige Poliklinik unter der Oberleitung des Professors von Ziemssen übertragen. In Erlangen war es auch, wo er

seine spätere Lebensgefährtin, die Tochter des verstorbenen Fabrikbesitzers und Apothekers Diehl kennen lernte. Zwei Jahre später wurde in München, der Heimath der Braut, der Bund fürs Leben eingesegnet. Im Jahre 1869 wurde ihm sein erstes Kind, ein Sohn, geboren, dem im nächsten Jahre eine Tochter folgte. Bei Beginn des deutsch-französischen Krieges folgte auch er als Arzt den deutschen Heeren und machte den Anfang des Feldzuges mit, übernahm aber später die Pflege der verwundeten Kriegsgefangenen in Erlangen.

Im Jahre 1871 erhielt der Verstorbene einen Ruf als ordentlicher Professor der inneren Medicin nach Basel, dem er auch Folge leistete. Er übernahm gleichzeitig die Oberleitung der medicinischen Klinik und die Function eines Oberarztes am Bürgerspital daselbst. Im Jahre 1874 wurde ihm ein zweiter Sohn geboren und das Jahr 1880 schenkte ihm noch eine Tochter. In seinem neuen Aufenthaltsorte war er rasch beliebt geworden und der Bürgerrath gab seinen Gefühlen dadurch Ausdruck, dass er den nun Dahingegangenen zum Ehrenbürger der Stadt ernannte. Im Jahre 1885 feierte er in engem Kreise sein fünfundzwanzigjähriges Doctorjubiläum. Als 1888 von Hamburg aus an ihn das Ansuchen erging, die Oberleitung des dortigen neuerbauten Krankenhauses zu übernehmen, siegte nach kurzer Ueberlegung die Liebe zum Lehren und die Freude an seiner bisherigen Thätigkeit über das verlockende Angebot, und so blieb er seiner alten Stellung treu. Schon vorher, im Jahre 1880, war ihm von der Universität das Rectorat übertragen worden. Einige Zeit später wählte ihn die Kaiserlich-Leopoldinische-Carolinische Akademie der Wissenschaften zu ihrem Mitglied und im Jahre 1893 sehen wir ihn als Vorsitzenden des Congresses für innere Medicin. Immermann trat in Basel wenig in das politische öffentliche Leben. Sein ganzes Wirken galt seinen Kranken, von welchen er jedem einzelnen persönliche Zuneigung entgegenbrachte. Das Leben aber ging auf in der Freude, seinen Schülern ein Lehrer und Freund zu sein und, war es sein stetiges Bestreben, mit seinen Schülern in freundschaftlichen Beziehungen zu stehen. Dass er die Liebe derselben in vollstem Maasse besass, dafür zeugte deren Antheilnahme an seinem fünfundzwanzigjährigen Professorenjubiläum, das er im Jahre 1896 feiern konnte, und bei welcher Gelegenheit ihm Ehrungen aller Art zu Theil wurden. Unter Anderem ernannte ihn die medicinische Gesellschaft zu ihrem Ehrenmitgliede. Ein schönes familiäres Fest war ihm im Sommer 1894 zu feiern vergönnt, das seiner silbernen Hochzeit.

Im Februar vorigen Jahres ereilte ihn der erste Anfall der tückischen Krankheit und warf ihn aufs Krankenlager. Ein Aufenthalt in Baden-Baden und ein solcher an dem ihm so lieb gewordenen Vierwaldstättersee brachten Erholung, so dass er seine Thätigkeit, nach der er sich so sehr sehnte, wieder aufnehmen konnte. Schon glaubten die Angehörigen an eine gänzliche Herstellung, da traf ihn mitten in seiner ärztlichen Thätigkeit der zweite Schlaganfall, dessen Heftigkeit er nicht zu überwinden vermochte. Eine Lungenentzündung trat hinzu und machte dem segensreichen Leben ein rasches Ende. Immermann starb am 9. Juni 1899 Morgens 10 Uhr.

Wie gross der Verlust ist, kann nur der empfinden, der seinem Leben näher getreten und dem es vergönnt war, aus dem unerschöpflichen Born seiner Herzensgüte zu schöpfen.

Verzeichniss der hauptsächlichsten Veröffentlichungen Immermann's †.

1. De morbis febrilibus quaestiones nonnullae adjectis morborum historiis (Dissertation).
2. Ueber den Schwindel bei Erkrankungen der hinteren Schädelgrube und seine Abhängigkeit von reellen Schwankungen des Rumpfes (Tübingen 1866).
3. Pneumonie und Meningitis (im Verein mit Heller, D. Archiv f. kl. Med. V. 1868).
4. Zur Theorie der Tagesschwankungen bei Abdominaltyphus (Arch. f. kl. Med.).
5. Zur Pathogenese und Aetiologie der sichtbaren exspiratorischen Schwellung der Halsvenen (Habilitirungsarbeit).
6. Strictur beider Hauptäste der Lungenarterie und ihrer ersten Verzweigungen in Folge chronischer interstitieller Pneumonie.
7. Die Kaltwasserbehandlung des Typhus abdominalis (im Verein mit Ziemssen, Leipzig 1870).
8. Rheumatismus acutus mit terminaler Hyperexie (Arch. f. kl. Med. XII. 1873).
9. Meningitis cerebrospinalis epidemica als terminale Complication einer chronischen Encephalopathie. (Arch. f. kl. Med. XII. 1873.)
10. Ein Fall von hämatogenem Icterus. (Arch. f. kl. Med. XII. 1873.)
11. Ueber die therapeutischen Bestrebungen der heutigen internen Medicin (akademische Antrittsrede 1871).
12. Ueber Prophylaxe der Typhusrecidive (Corresp. f. schweizer Aerzte VIII. 1878).
13. Handbuch der allgemeinen Ernährungsstörungen (Handbuch für sp. Path. und Therapie. XIII. 2).
14. Die Klinik und ihr Leben (Rectoratsrede 1880).
15. Referat über Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten (Jenaer Literaturzeitung Nr. 7. 1878).
16. Ueber nervöse Gastropathien (Corresp. für schweizer Aerzte. XVI. 1881).
17. Theorie der Tabes dorsalis (Corresp. f. schw. Aerzte. XI. 1881).
18. Zur Frage der operativen Behandlung seröser und eitriger pleuritischer Exsudate (Deutsche med. Wochenschrift 1887).

19. Ueber larvirten Rheumatismus.
20. Ein Fall von Erschöpfungsamaurose (Münchner med. Wochenschr. Nr. 25. 1887).
21. Die Behandlung der Empyeme (Therapeutische Monatshefte 1890).
22. Das Koch'sche Heilverfahren an der medicinischen Klinik in Basel (Corresp. f. schw. Aerzte. XXI. 1891).
23. Ueber die Function des Magens bei Phthisis tuberculosa (Wiener med. Presse Nr. 23 u. 24).
24. Eröffnungsrede für den 12. Congress für innere Medicin (1893).
25. Ueber Blasenbildungen in der Haut, insbesondere Pemphigus (Corresp. f. schw. Aerzte XXIV. 1894).
26. Variola inclusive Vaccination. (IV. Bd. IV. Theil aus Nothnagel's „Specielle Pathologie u. Therapie".)
27. Die diagnostische u. prognostische Beurtheilung der Klappenerkrankungen des Herzens. (Corresp. f. schw. Aerzte XXVI. 1896.)
28. Der Schweissfriesel. (V. Bd. IV. Theil aus Nothnagel's „Specielle Pathologie u. Therapie" 1898.)
29. Hämophilie und Morbus maculosus, ebendaselbst.

VIII.

Beiträge zur klinischen Geschichte der Endocarditis ulcerosa maligna.

Von

Wilhelm Ebstein

in Göttingen.

(Mit Tafel III.)

Die uns hier vom klinischen Standpunkte aus interessirende geschwürige Endocarditis, deren Bösartigkeit so sehr die Regel ist, dass man diese Krankheitsspecies mit der Bezeichnung: „maligna" ausgezeichnet hat, hat natürlich auch eine anatomische und eine ätiologische Geschichte, welche sich alle drei neben-, mit- und auseinander entwickelt haben, wobei aber die pathologische Anatomie, die bei dieser ganzen Lehre zunächst die führende Rolle spielte, weitaus im Vordergrunde stand. Die Verschleppung der, wie beim „diphtherischen" Processe, moleculär nekrotisch zerfallenden Klappen in entfernte Stromgebiete des Circulationsapparates bildete einen integrirenden Theil von R. Virchow's je länger je mehr bewunderter Entdeckung der Embolie. Man sah bald ein, dass das verschleppte, abgestorbene, diphtherisch zerfallene Material ein enorm infectiöses war und dass demselben ein mycotischer Character zukomme. Damit war freilich auch den intimeren ätiologischen Beziehungen Thür und Thor geöffnet. Als aber die moderne bakteriologische Forschung sich selbständig entwickelte an der Hand von selbst geschaffenen zuverlässigen Methoden, da erfuhr natürlich auch die Aetiologie der ulcerösen malignen Endocarditis eine Umgestaltung auf breiterer Grundlage, die auch heute noch lange nicht als abgeschlossen gelten kann. Es wäre ungerecht, den Klinikern das Zeugniss zu versagen, dass sie an der modernen Gestaltung unserer Krankheit auch in anatomischer und bakteriologischer Beziehung nicht redlich so weit mitgearbeitet hätten, dass sie die Herren in ihrem eigenen Hause geblieben sind. Inzwischen hat sich auch

die rein klinische Seite des Studiums dieser uns interessirenden tückischen Krankheit tüchtig weiter entwickelt. Es soll nun die Aufgabe der nachfolgenden Blätter sein, einige Punkte der klinischen Geschichte der Endocarditis ulcerosa maligna einer Revision zu unterziehen, d. h. unter Zugrundelegung von thatsächlichem Material die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen für die ärztliche Praxis nutzbar zu machen. Dies allein ist der Zweck meiner Mittheilungen. Die Deutung der Symptome der Endocarditis ulcerosa maligna ist keineswegs so klar und durchsichtig wie in der Regel angenommen zu werden pflegt. Es scheint als ziemlich sicher zu gelten, dass der Temperaturverlauf, wofern die Diagnose dieser Endocarditisform soweit sicher gestellt ist, als dies überhaupt bei einer oft genug nicht so ganz leicht diagnosticirbaren Krankheit möglich ist, einen gewissen Rückschluss auf die zu erwartenden anatomischen Veränderungen zulässt. Insbesondere erwartet man bei mehr oder weniger hohem atypischen Fieber mit eingestreuten erratischen Schüttelfrösten mehr oder weniger reichliche Eiterheerde in verschiedenen Organen. Dass dies der Fall sein kann, ist richtig, aber es muss andererseits zugegeben werden, dass Schüttelfröste nicht vorhanden gewesen zu sein brauchen, wenngleich es zur Entwicklung grosser Eiterheerde kommt. Ich führe einen solchen Fall nachstehend kurz an.

1. **Beobachtung.** Der 18jährige Schuhmacher Carl Nolte wurde am 18. Mai 1880 in die medic. Klinik aufgenommen. Im 12. Lebensjahre will er Nervenfieber mit Lungenentzündung überstanden haben. Vor 4 Wochen will sich Patient durch Heben einer schweren Last einen Schaden am Schenkel und einen „Anstoss" von Lungenentzündung zugezogen haben. Patient war deswegen 14 Tage lang bettlägerig, erholte sich aber angeblich danach vollständig. 6 Tage vor seiner Aufnahme in der Klinik, am 12. Mai 1880 erkrankte der Patient aufs Neue mit Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit und vielem Würgen und Erbrechen. Ein Grund für diese Erkrankung war nicht aufzufinden.

Bei seiner Aufnahme wog der Patient nur 82 Pfund. Die objective Untersuchung ergab am Herzen Symptome, welche auf eine Insufficienz der Valvula mitralis schliessen liessen. Als subjective Krankheitssymtome wurden Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen und Schmerzen in der Wirbelsäule angegeben, welchen eine Druckempfindlichkeit des 1.—4. Halswirbels und der Lendenwirbelsäule entsprach. Es bestanden überdies Contracturen des Nackens, sowie der Extremitäten, welche nur mit einiger Gewalt, wobei der Patient Schmerz empfand, ausgeglichen werden konnten. Auch nachdem später die Contracturen nachgelassen hatten, bestanden Druckempfindlichkeit und spontane Schmerzhaftigkeit der Extremitäten weiter. Gelegentlich trat sturzweise erfolgendes Erbrechen auf. Die Untersuchung mit dem Augenspiegel ergab: doppelseitige Neuroretinitis mit Verschleierung der Gefässe und erweiterte

Venen, linkerseits in der Temporalseite ein grauer Fleck mit rothem Saume, welcher etwa halbpapillengross war. Cerebrale Reizerscheinungen dauerten fast während des ganzen Krankheitsverlaufes an, begleitet von bald stärkeren bald schwächeren Kopfschmerzen. Am 26. Mai stellten sich Nasenbluten und Schmerzen im Bauche ein. Anfang Juni machten sich zuerst Schmerzen im linken Hypochondrium bemerklich. Zwischendurch waren Schmerzen in den Gelenken, besonders in der linken Schulter und in den Hüftgelenken vorhanden. Die heftigen Schmerzen, welche zeitweise im linken Hypochondrium und in der Milzgegend geklagt wurden, liessen zunächst an Milzarterienembolien denken. Im Laufe der Monate Juni und Juli traten schubweise neue Blutungen in der Bindehaut der Augen auf. Peritonitische Symptome (Auftreibung des Leibes, Schmerzhaftigkeit desselben, Erbrechen, Flüssigkeitsansammlung in cavo peritonei u. s. w.) traten immer deutlicher hervor. Am 20. Juli war der Patient kollabirt, die Schmerzen im Bauche wurden sehr hochgradig, nach sehr schmerzhafter Agone trat bei freiem Bewusstsein am 21. Juli der Tod ein. Ueber die Temperaturverhältnisse gibt die Temperaturcurve Aufschluss. Die Puls- und die Athmungsfrequenz waren meist entsprechend der Temperatursteigerung beschleunigt. (s. Temperaturcurve Nr. 1 auf Tafel III.)

Die **Section** ergab folgende Diagnose: Endocarditis, besonders der Mitralis, mit starken thrombotischen Auflagerungen und Verkalkungen. Embolische Milzabscesse mit Perforation, verschiedene Abscedirungen in der Nachbarschaft. Fibrinös-eitrige Peritonitis und Pylephlebitis. Aneurysmen — zum Theil deutlich embolisch — an den Gehirnarterien mit umschriebener Erweichung (verkalkte Ganglienzellen), Gehirnödem und leichter Hydrocephalus intern., sowie leichtes Piaödem. In Heilung begriffene embolische Infarcte der Nieren und leichte Enteritis. Enge Aorta. Punktförmige Blutungen an verschiedenen Theilen und geringe Stauungserscheinungen in den Lungen.

Betreffs der Veränderungen in der Bauchhöhle sei noch bemerkt, dass sich aus den unteren Abschnitten derselben reichliche, mit zahlreichen Fibrinflocken gemischte Flüssigkeit entleerte, die in den tieferen Theilen des Beckens einen rein eitrigen Character hatte. Höher oben im Bauch fanden sich Verlöthungen der Darmschlingen unter einander und mit einem strangförmigen Abschnitte des Netzes sowie beider mit der Bauchwand. Diese Peritonitis war durch Abscesse der Milz veranlasst, deren mehrere vorhanden waren, von denen einer, welcher die Grösse einer Wallnuss erreicht hatte, in eine von den Nachbarorganen durch Verlöthungen unter einander gebildete Höhle durchgebrochen war. Ausserdem fand sich ein zweiter, ebenfalls ziemlich grosser Abscess, welcher einerseits die Venenwand, andererseits fast das ganze Parenchym des Pancreas zerstört hatte. Der Process war von da weiter in die Pfortaderäste gewandert, ohne jedoch das Leberparenchym anzugreifen. Mit dem in dem Pancreas gelegenen Abscesse hing eine Phlegmone zusammen, die sich an der rechten Seite der Wirbelsäule bis zum Beckeneingange erstreckte. Ueber die Veränderungen des Herzens werden bei den nachstehenden epikritischen Bemerkungen einige Worte gesagt werden.

Epikritische Bemerkungen zur 1. Beobachtung. Es handelte sich hier um einen typischen Fall von ulceröser maligner Endocarditis, dessen Diagnose während des Lebens keine Schwierigkeiten machte. Es bestand bei der Aufnahme des Kranken in die Klinik eine Herzaffection, welche zweifellos als Klappenfehler gedeutet werden musste und bei der Anwesenheit eines ziemlich hohen atypisch verlaufenden Fiebers, für dessen Anwesenheit eine anderweitige Erklärung fehlte, musste füglich die Diagnose auf eine maligne ulceröse Endocarditis gestellt werden. Ein ätiologisches Moment für den Klappenfehler liess sich nicht ermitteln, ebenso wenig konnte über seine Dauer etwas festgestellt werden. Der gegenwärtige acute Process liess sich auch in seiner Dauer nicht ganz genau bestimmen. Jedenfalls bestand er zur Zeit der Aufnahme des Patienten in die Klinik, möglicherweise hat die schwere maligne ulceröse Endocarditis 6 Tage vor der Aufnahme — wo der Patient angab, aufs neue erkrankt zu sein — begonnen, eventuell aber auch schon früher. Die Krankheit hat also mindestens ca. 70 Tage gedauert. Obgleich keine Schüttelfröste bestanden — die übrigens, was schon lange bekannt ist, bei der malignen ulcerösen Endocarditis fehlen können —, so zweifelten wir wegen der starken Schmerzen im linken Hypochondrium, welche sich mit den Symptomen einer sich immer mehr ausbreitenden Peritonitis complicirten, nicht daran, dass diese Peritonitis durch Eiterungsprocesse bedingt sei, welche mit Embolien in den Milzgefässen in Zusammenhang stehen möchten, und dass diese Embolien durch Verschleppung infectiöser Keime aus dem Herzen bedingt seien. Thatsächlich handelte es sich bei unserem Kranken neben einer chronisch verlaufenden verrucösen, besonders an der Bicuspidalklappe localisirten Endocarditis sin., welche in Verdickung ihrer Segel und vieler ihrer Chorden nebst theilweiser Verwachsung derselben bestand, um Veränderungen jüngeren Datums, welche aber nur zu geringfügigen Geschwürsbildungen und zur entsprechenden Zerstörung der Klappensegel der Valvula mitralis sowie zur Zerreissung eines ihrer Sehnenfäden geführt hatten. Daher also hatten diese Veränderungen auf den Namen einer Endocarditis ulcerosa vollen Anspruch. Sie verdienten aber auch den Namen einer ulcerösen malignen Endocarditis. Es fanden sich nämlich an verschiedenen Partien des afficirten Endocards und zwar des valvulären wie des parietalen zum Theil zottige Auflagerungen, die besonders in ihren oberen Abschnitten stark verkalkt waren, und bei der mikroskopischen Untersuchung liessen sich an den verschiedenen in der geschilderten Weise ver-

änderten Partien Mikrococcenhaufen, oft dicht neben den kalkigen Massen, nachweisen. Ich glaube an dieser Stelle auf weitere epikritische Betrachtungen verzichten zu dürfen und es erübrigt nur, die aus dieser Beobachtung sich ergebende Thatsache, auf welche es mir besonders ankommt, hervorzuheben, nämlich dass ausgedehnte Eiterungsprocesse bei der ulcerösen malignen Endocarditis auftreten können, ohne dass Schüttelfröste beobachtet werden und ohne dass so typische Veränderungen in dem Temperaturverlaufe im Verlaufe der Krankheit eintreten, um aus ihnen bindende Rückschlüsse auf den Eintritt der Eiterung machen zu dürfen.

Es wird nun die Frage nicht nur gestattet, sondern sogar sehr selbstverständlich sein, ob man berechtigt ist, bei der Endocarditis ulcerosa maligna auf Grund eines Temperaturverlaufes, welcher dem im 1. Falle constatirten analog ist und bei welchem sogar auch ein, eventuell zwei Mal Schüttelfröste aufgetreten sind, eine ausgedehnte Abscessbildung in Folge dieser Endocarditis zu diagnosticiren? Ich muss gestehen, dass ich das lange Zeit angenommen hatte, weil mir dabei eine Fehldiagnose nicht passiert war. Dass diese Annahme aber nicht zutreffend ist, lehrt folgende Beobachtung.

2. Beobachtung. Herr X, 65 Jahre alt, leidet seit mindestens 15 Jahren nach den Angaben seiner Gattin an mit Bewusstseinsverlust verbundenen — der sehr intelligente Patient weiss nichts davon — nächtlichen Krämpfen des rechten Armes. Am 27. Juni 1886 trat ein apoplectischer Insult ein. Einige Zeit vorher war häufiger über Schwindelanfälle und mehrfach über, besonders während des Essens auftretende, Kopfschmerzen geklagt worden. Der apoplectische Insult ging sehr schnell vorüber, ohne weitere Spuren zu hinterlassen, als eine im Laufe der Jahre sich mehr und mehr zurückbildende motorische Schwäche des linken Beins. Es traten aber gelegentlich, während die früheren nächtlichen Krampfanfälle andauerten, auch am Tage eigenthümliche Zufälle auf, welche ohne Lähmung verlaufend sich dadurch characterisirten, dass Patient verwirrt wurde, das Gedächtniss, aber nicht das Bewusstsein verlor. Diese Anfälle dauerten bisweilen 24 Stunden und gingen allmählich vorüber, ohne dass der Patient sich nachher ihrer erinnern konnte. Im Laufe der Zeit wurden diese Anfälle seltener und machten jahrelange Pausen. So trat ein solcher Anfall nach ca. 3jähriger Pause am 31. Mai 1895 auf, bei welchem ebenso wie bei früheren Anfällen viel Würgen und Erbrechen vorhanden war. Dagegen traten wiederholentlich, zuerst im Jahre 1887 heftige Koliken mit geringfügiger Gelbsucht und Schmerzen, sowie Druckempfindlichkeit in der Lebergegend auf, welche als Leberkoliken gedeutet werden mussten. Im Mai 1895 stellten sich zum ersten Male Schmerzanfälle ein, welche dem Sitze der Schmerzen nach mehr den Character von Nierenkoliken hatten und die umsomehr auf dieselben bezogen werden mussten, weil auch der Harn dafür sprechende, wenn auch nicht völlig eindeutige Veränderungen

zeigte. Die Tagesmenge des Harns, der damals entleert wurde, betrug ca. $^1/_2$ l, er liess reichliche Harnsäurekrystalle ausfallen, hatte ein specifisches Gewicht von 1020. Der Harn zeigte bei der Ferrocyankalium-Essigsäureprobe eine leichte Eiweissopalescenz, beim Kochen mit Fehling'scher Lösung trat eine grüne Verfärbung ein. Abgesehen von den zahlreichen Harnsäurekrystallen ergab die mikroskopische Untersuchung des Sediments spärliche hyaline Cylinder mit Auflagerungen (Urate), sowie zahlreiche ausgelaugte rothe Blutkörperchen. Gelegentlich wurde auch über Herzpalpitationen, über aussetzenden Puls und über Beklemmungen geklagt, ohne dass bei der Untersuchung des Herzens sich eine Volumenvermehrung oder Geräusche nachweisen liessen. Trotz aller dieser zum Theil sehr quälenden Beschwerden litt das Allgemeinbefinden des Patienten darunter nicht dauernd, sondern im Wesentlichen war der Patient bei subjectivem und objectivem gutem Allgemeinbefinden, bis es gegen Ende Februar 1897 nicht mehr gehen wollte. Der Anfang der Beschwerden wurde vom 26. Februar datirt. Der Kranke, der in dieser Zeit eine Reihe von schweren gemüthlichen Erregungen in Folge von persönlichem Aerger, von Unglücksfällen und Krankheiten in Freundeskreisen gehabt, schob darauf seine völlige Abgeschlagenheit und Hinfälligkeit. Es wurde ausserdem an Influenza gedacht, ohne dass sich ausser einem mässigen Milztumor und Appetitverlust objectiv nachweisbare Krankheitssymptome auffinden liessen. Der Milztumor erklärte sich durch einen früher überstandenen Unterleibstyphus, eine Zunahme der Milzschwellung gegen früher liess sich jedenfalls nicht nachweisen. Der Patient schleppte sich bis zum 14. März 1897 herum. Von diesem Tage an wurde er fest bettlägerig und am Abend dieses Tages ergab die Messung der Körpertemperatur, wogegen sich der Patient bis dahin mächtig gesträubt hatte, 38,8° C. In der Nacht vom 16. bis 17. März trat starker Schweiss auf, doch der Schlaf war dabei ganz gut. Das Sensorium war absolut frei. Von jetzt ab wurde eine regelmässige Temperaturcurve angelegt, welche über den Fieberverlauf Aufschluss gibt. Chinin hatte gar keinen Einfluss auf das Fieber. Der Krankheitsverlauf war zunächst ein sehr einförmiger, indem sich, abgesehen von den Temperaturschwankungen und den damit in Zusammenhang stehenden Erscheinungen (Verschlechterung des Appetits, Zunahme der Pulsfrequenz, welche sich übrigens in sehr mässiger Grenze hielt und 100 in der Minute nicht überstieg) sowie den einige Male auftretenden Krampfanfällen, welche den früheren durchaus glichen und den nächtlichen Zuckungen keinerlei objective Symptome nachweisen liessen. Im ersten Drittel des Monats April 1897 gelang es mir zum ersten Male, im Laufe der nächsten Zeit immer deutlicher werdende Herzgeräusche zu hören, welche vom linken Sternalrande bis zur Herzspitze am deutlichsten gehört wurden und welche sowohl den ersten wie den zweiten Ton begleiteten. Eine Vergrösserung des Herzvolumens liess sich nicht nachweisen, auch fand sich keine Verstärkung des 2. Tons und es traten keine neuen subjectiven Beschwerden auf, insbesondere auch keine solchen, welche auf eine Störung der Herzthätigkeit zu beziehen gewesen wären. Gegen Mitte April wurden Hautblutungen an der linken Hüfte in der Trochantergegend bemerkt, welche sich etwa 4 Wochen später ebenso an der entsprechenden

Stelle rechterseits wiederholten. Die Blutungen verschwanden ebenso wie die an diesen Partien der Haut sich gleichzeitig einstellenden Schmerzen. Am 9. Juni traten Rückenschmerzen auf, welche mehrere Tage anhielten. Einige Tage vorher war auch bereits Hämaturie bemerkt worden. Der Urin enthielt neben Cylindern ausgelaugte rothe Blutkörperchen und einen entsprechenden Eiweissgehalt. Die Pulsfrequenz schwankte beständig zwischen 84 bis 100 Schlägen in der Minute. Die Athmung war frei, die Zahl der Athemzüge war nicht beschleunigt. Am 21. Juni trat eine Blutung in der Schleimhaut der Zungenspitze auf. Bereits einige Tage vorher hatte sich anhaltendes Zittern eingestellt, am 22. Juni trat Zittern im rechten Handgelenke mit geringer Druckempfindlichkeit auf. Diese Symptome waren sämmtlich am 24. Juni rückgängig geworden. Auch der rechte Arm, wo der Tremor besonders stark gewesen war, war wieder brauchbar geworden. Die Herzgeräusche waren nach wie vor vorhanden, besonders stark war das systolische Geräusch. Eine Volumsvergrösserung des Herzens liess sich nicht constatiren; am 25. Juni wurde die Sprache undeutlich. Am 27. Juni 1897 erfolgte der Tod unter Krämpfen bei aufgehobenem Bewusstsein (s. Temperaturcurve Nr. 2 auf Tafel III).

Die Section wurde am 27. Juni 1897 von Herrn Geheimrath Orth gemacht.

Die **Sectionsdiagnose** lautet: Endocarditis mitralis et aortica chronica. Endocarditis ulceroca mitralis recurrens. Embolische Infarcte in der Milz, Niere. Septische Milzschwellung. Alte Erweichungsprocesse in den linken Hirnganglien. Blutungen in der Mehrzahl der Organe.

Aus dem **Sectionsprotokolle** mögen folgende ausführlichen Beschreibungen hier angeführt werden. Als ältere Veränderungen des Gehirns seien die mehrfachen in den Stammganglien der linken Hemisphäre befindlichen, mit heller Flüssigkeit gefüllten Cysten erwähnt, sowie die Obliteration des rechten Unterhorns. An den Arterien der Basis geringe atheromatöse Flecken; ihr Lumen überall frei. — Ausserdem sei die ein besonderes Interesse in Anspruch nehmende Beschaffenheit des Herzens hervorgehoben. Das Herz war von normaler Grösse, mit gutem Fettpolster versehen und war in beiden Hälften sehr schlaff. Das allerwärts ebenso wie das Gehirn u. s. w. mit Blutungen durchsetzte Myocardium war rechterseits sehr dünn, links aber der Herzgrösse angemessen. Die Aortenklappen waren stark verwachsen und verdickt, die Ränder umgebogen, vielfach narbig eingezogen. Verkalkungsheerde und frische Auflagerungen fehlten an denselben. An den Segeln der Mitralklappe fanden sich geringere Verdickungen. An der Vorhofsfläche des früheren Mitralklappensegels sah man ein ca. zehnpfennigstückgrosses Geschwür mit leicht erhabenen zackigen Rändern, der Geschwürsgrund war feinhöckrig und fühlte sich sandig an. Atherom der Aorta.

Die **mikroskopische Untersuchung** des Geschwürs der Mitralis ergab zunächst alte sclerotische Veränderungen, Verkalkungen, Auflagerungen von Streptococcen- und Diplococcenmassen, die sich grösstentheils auch nach Gram färbten. Gleiche Bakterienmassen wurden auch in dem Infarkte der sehr stark vergrösserten, weichen Milz und in dem Infarkte der linken Niere gefunden, welcher eine auffallend gelbe Demarkationslinie hatte. In der rechten Niere fanden sich keine frischen, dagegen

alte Infarkte. Die Nieren zeigten, abgesehen von zahlreichen frischen, bis stecknadelkopfgrossen Blutungen einzelne alte narbige Einziehungen. In den Nieren ergab die mikroskopische Untersuchung ausgedehnte Glomerulonephritis mit Blut in den Kapselräumen und in den Harncanälchen.

Epikritische Bemerkungen zur 2. Beobachtung. Es handelte sich in dem vorliegenden Krankheitsfalle, wie die Autopsie festgestellt hat, um eine Endocarditis mitralis et aortica chronica und um eine Endocarditis ulcerosa mitralis recurrens. In Bezug auf den chronischen Klappenprocess sei bemerkt, dass er — was auch die Leichenöffnung bestätigt hat — niemals eine Volumensänderung des Herzens bedingt, und ich will hinzufügen, auch niemals Geräusche am Herzen veranlasst hat. Ich habe den hoch intelligenten Kranken im Laufe der vielen Jahre, während deren ich ihn beobachtete, daraufhin sehr häufig untersucht, insbesondere da er sehr oft über Herzbeschwerden klagte, welche aber, wie ich jetzt nach der Klärung der Sachlage durch die Autopsie sicher annehme, vielleicht mit dem „guten" Fettpolster des Herzens in Zusammenhang gestanden haben oder auch auf nervöse Einflüsse zurückzuführen waren, aber nicht durch Ventilstörungen in Folge eines chronisch endocarditischen Processes veranlasst waren. Denn wären solche vorhanden gewesen, so hätte unausbleiblich eine Hypertrophie, bez. auch eine Dilatation des Herzens bei dem gutgenährten, kräftigen Manne zu Stande gekommen sein müssen. Ich glaube also aus diesem Grunde mit Sicherheit annehmen zu dürfen, dass die wesentlichen Klappenveränderungen, d. h. also, so weit sie im Stande waren Ventilstörungen an den Herzostien zu veranlassen, sich erst im Laufe der letzten Erkrankung des Patienten entwickelt haben. Wir wissen ja freilich bei sehr vielen pathologischen Veränderungen nicht, wie lange Zeit zu ihrer Entwicklung nothwendig ist, und ich glaube, dass im Allgemeinen die Neigung besteht, diese Zeit länger zu taxiren, als thatsächlich für die Entwicklung solcher Processe erforderlich ist. Jedenfalls hat die zum Tode führende Krankheit unseres Patienten so lange gedauert, dass die Annahme, dass die Herzveränderungen, die die Autopsie an den Herzklappen ergab, in ihren wesentlichen Theilen während dieser Krankheit entstanden sein können, keine begründete Beanstandung finden dürfte. Ich konnte die Herzgeräusche, obwohl ich aufs Sorgfältigste, zeitweise fast täglich danach fahndete, erst constatiren, nachdem die letzte, den Tod veranlassende Krankheit fast einen Monat bestanden hatte; dann aber blieben sie constant vorhanden und ich habe keinen An-

stand genommen, sie auf valvuläre Veränderungen und zwar auf recht schlimme zu beziehen und sie mit dem bis dahin seiner Aetiologie nach unklaren Fieber in causale Beziehung zu bringen. Der Verlauf hat diese Anschauung bestätigt. Der Kranke ist einer von mir diagnosticirten Endocarditis ulcerosa maligna erlegen. Der geschwürige Process an der Valvula mitral. hatte nur deren hinteres Segel ergriffen, an welchem nämlich ein ca. zehnpfennigstückgrosses Geschwür mit leicht erhabenen Rändern und höckerigem, sich sandig anfühlendem Grunde gelegen war. Die mikroskopische Untersuchung des Geschwüres der Mitralis ergab, abgesehen von alten sclerotischen Veränderungen und Verkalkungen, Auflagerungen von Streptococcen- und Diplococcenmassen, die sich grösstentheils auch nach Gram färbten. Grössere oder kleinere Eiterdepots zeigten sich nirgends im Körper, sondern es fanden sich lediglich in der Milz, die sehr stark vergrössert war, einige blasse Infarcte, desgl. zeigte sich an dem einen Pole der linken Niere ein grosser, auffallend blasser Infarct mit bemerkenswerth gelber Demarcationslinie, dagegen zeigte die rechte Niere keine frischen sondern nur alte Infarcte. Im Uebrigen zeigten beide Nieren einzelne alte narbige Einziehungen und waren durch zahlreiche, bis stecknadelkopfgrosse Blutungen von einem äusserst buntscheckigen Aussehen. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab ausserdem ausgedehnte Glomerulonephritis mit Blut in den Kapselräumen und in den Harnkanälchen. Gleiche Bakterienmassen wie auf dem Geschwür des hinteren Segels der Valv. mitralis fanden sich in dem Infarcte der linken Niere und in der Milz. Es dürfte daher wohl angenommen werden, dass die Mikroorganismen in die linke Niere und in die Milz verschleppt worden waren. Ich will auch in diesem Falle auf eine weitere Ausführung der epikritischen Bemerkungen verzichten, und will mich nur auf die Beantwortung der uns hier interessirenden Frage beschränken, ob das bestehende, fast durchweg mässige, aber ausserordentlich atypische Fieber, bezw. die ein oder ev. auch zwei Mal aufgetretenen Schüttelfröste mit der Entstehung der frischen Infarcte in Milz und Nieren in causalem Zusammenhange stehen? Dass dies betreffs des Fiebers anzunehmen sei, möchte ich aus dem Grunde nicht behaupten, weil dasselbe im Wesentlichen vom Anfange bis zum Ende der langen, über ca. 4 Monate sich erstreckenden Krankheit seinen Character nicht geändert hat. Dagegen möchte ich causale Beziehungen der Schüttelfröste zu den frischen Infarcten in Milz und linker Niere durchaus nicht in Abrede stellen, denn wenn auch, wie wir aus der 1. Beobachtung gesehen haben,

Schüttelfröste trotz der ausgedehntesten Eiterungsprocesse bei der malignen ulcerösen Endocarditis keine conditio sine qua non sind, so wird man natürlich daraus nicht den Schluss ziehen dürfen, dass sie — wofern sie vorhanden sind — nicht mit der Endocarditis in causalem Zusammenhange stehen. Auf der anderen Seite lehrt die nachstehende Beobachtung, dass bei einer Endocarditis ulcerosa maligna trotz sehr häufiger eratischer Schüttelfröste keinerlei eitrige Metastasen vorhanden zu sein brauchen.

3. Beobachtung. Der 42jährige Schlachter Karl Ehrhardt aus Göttingen wurde am 4. April 1895 in die medicinische Klinik daselbst aufgenommen.

Die **Anamnese** ergibt, dass die Eltern des Patienten noch leben und gesund sind. Eine seiner Schwestern ist an Schwindsucht, eine andere im Wochenbett gestorben. Patient ist seit 10 Jahren verheirathet, er hat 7 gesunde Kinder. Abgesehen von einem im Jahre 1870 überstandenen Unterleibstyphus ist der Kranke bis auf seine jetzige, vor 8 Wochen mit Kopfweh, Frost, Hitze und Mattigkeit einsetzende Krankheit immer gesund gewesen. In der letzten Zeit will Patient fast täglich „Frost mit nachfolgendem Schweiss", seit 8 Tagen Brustschmerzen, reichlichen Husten mit geringem nicht blutigem Auswurf haben. Der Appetit soll schlecht, der Stuhl regelmässig sein; Patient gibt an, dass er seit seiner Krankheit ziemlich stark abgemagert sei. — Der grosse blasse, leidend aussehende Mann hatte bei der Aufnahme ein Körpergewicht von ca. 138,5 Pfund. Während der ersten Zeit seines Aufenthaltes in der Klinik zeigte der Patient zum Theil intermittirendes, zum Theil remittirendes Fieber, die Respirationsfrequenz betrug ca. 24 und die Pulsfrequenz zwischen 92 bis 112 Schläge in der Minute. Der Puls war von mässiger Füllung und Spannung. Oedeme fehlten. Patient fühlte sich schlaff und klagte über Schwäche und über Druck in der linken Brusthälfte vorn. Die Zunge war blass, grau belegt und zitterte beim Herausstrecken. Der Blutbefund war normal, Plasmodien wurden bei der Untersuchung des Blutes nicht gefunden. Im weiteren Verlaufe traten fast täglich Schüttelfröste auf. Chinin war auch bei subcutaner Anwendung ohne Einfluss auf den Temperaturgang. Objectiv wurde eine besonders links hinten unten localisirte Bronchitis festgestellt. Am Herzen, dessen Spitzenstoss nicht deutlich fühlbar war, liess sich eine Verbreiterung der Herzresistenz — nach links um 1 cm über die linke Mamillarlinie und $3\frac{1}{2}$ cm über den rechten Sternalrand — nachweisen. Die Herztöne zeigten bis auf eine leichte Unreinheit des 1. Herztones an der Herzspitze nichts Abnormes. Der 2. Aortenton war nicht auffällig verstärkt, ebenso wenig der an der Pulmonalarterie.

Gegen die Mitte des April 1895 entwickelte sich eine schmerzhafte Leberschwellung und eine Woche später, am 22. April, wurden die Symptome einer Nephritis haemorrhagica bemerkt.

Am 30. April 1895 stellte ich den Patienten in der Klinik vor. Es wurde hervorgehoben, dass der Patient längere Zeit an einem mässig hohen atypischen Fieber, mit eingestreuten, zuerst in etwas längeren

Zwischenräumen, dann täglich auftretenden Schüttelfrösten leide, dass die Pulsfrequenz zwischen 108 bis 136 Schlägen schwanke. Bei der klinischen Untersuchung hatte der blass aussehende Kranke mit einer ausgesprochenen Cyanose der Lippen eine Pulsfrequenz von 112 Schlägen in der Minute. Der Puls war von mittelmässiger Füllung und Spannung. Die Respirationsfrequenz betrug 28 in der Minute. Auch bei tieferen Athmungen hustete der Kranke nicht. Patient, welcher sich in horizontaler Rückenlage befand, klagte über Schmerzen im rechten Hypochondrium, Oedeme fehlten. Abgesehen von einigen katarrhalischen Geräuschen über den Lungen ergab die Untersuchung derselben nichts Krankhaftes. Das Sputum war spärlich, schleimig. Bacillen waren in demselben nicht zu finden. Der Spitzenstoss des Herzens war nicht, der Klappenstoss nur undeutlich zu fühlen. Die Herzresistenz überragte den rechten Brustbeinrand um 4, die linke ML um 2,5 cm. Auch die Herzdämpfung war vergrössert. Die Herztöne waren dumpf. In der Herzspitzengegend war der 1. Ton langgezogen, am linken 2. Intercostalraum waren die Herztöne nicht ganz rein, ausgesprochene Herzgeräusche fehlten. Der 2. Ton an dem rechten 2. Intercostalraum war verstärkt. Man sah eine leichte exspiratorische Schwellung in Gegend des Bulbus der Vena jugular. d. Der Bauch war ziemlich voll. Die Leber war druckempfindlich, ihr Volumen war etwas vergrössert, sie zeigte aber sonst keine auffällige Abnormität. Die Milz war fühlbar, ihre Resistenz war vermehrt. Der in mässiger Menge entleerte Harn war trübe, gelbröthlich, bei auffallendem Licht graulich, enthielt Eiweiss und etwas Blut und mit rothen Blutkörperchen bedeckte Harncylinder. Der Stuhl enthielt Bandwurmglieder und war ziemlich gallenarm. In den nächsten Tagen waren an der Herzspitze die Töne des Herzens, besonders der erste, mehr oder weniger unrein. Die Urinmenge war gering, es zeigten sich Symptome einer stärkeren hämorrhagischen Nephritits. Ausserdem trat gelegentlich Erbrechen, geringe Dyspnoe und Schläfrigkeit auf, welch letztere Symptome als urämische gedeutet wurden. So ging es bis zum 9. Mai, wo ein starker Collapszustand eintrat (Puls schlecht, Allgemeinbefinden ebenso, Temperatur 33,8° C.). Im Urin 1 ‰ Alb. nach Esbach, auffallend viel Nierenepithelien, Blut und Cylinder. Die sogenannten urämischen Symptome traten noch mehr in den Vordergrund. Obgleich die direct bedrohlichen Symptome des starken Collapses etwas zurückgingen und die bis dahin häufig auftretenden Schüttelfröste und Schweisse etwas seltener wurden, schritt der Verfall doch sichtlich weiter, es stellten sich Oedeme an beiden Beinen und Decubitus am Kreuzbein ein, welche sich rasch weiter ausdehnten. Am 17. Mai 1895 traten ausgedehnte Hautblutungen an den Vorderarmen, den Oberschenkeln, über dem linken Glutäus und am Rücken auf. Der Urin enthielt reichlich Blut und Nierenepithelien. Die Leber hatte an Volumen zugenommen. Am Herzen war überall ein lautes systolisches Geräusch hörbar. Am 18. Mai wurde der Patient wieder in der Klinik vorgestellt. Der Harn bot sämmtliche für eine hämorrhagische Nephritis typischen Veränderungen. Urinmenge ca. 1000 ccm in 24 Stunden. Gehirnsymptome fehlten. Der Puls war weich, wenig gespannt und gefüllt, 106 bis 120 in der Minute, Respirationsfrequenz 32 in der Minute. Das Herzvolumen hatte sich nicht verändert. Im Herzleberwinkel war keine

Dämpfung zu finden. Die Herztöne waren ausserordentlich dumpf, man hörte überall, am stärksten dort, wo man die Arteria pulmonalis auscultirt, ein lautes systolisches Geräusch. In den abhängigsten Partien des Bauches war etwas Dämpfung ohne Fluctuation vorhanden. Am 21. Mai 1895 ist in dem Krankenjournal notirt: Zunahme der Blutungen in der Haut und der Oedeme. Zunahme der Dämpfung in den abhängigen Partien des Bauches. Im Bereiche der Unterlappen beider Lungen besonders links reichliche Rasselgeräusche. Sensorium frei, nur in den letzten Tagen leichte Somnolenz. Niemals Arhythmie der Herztöne. Am 21. Mai 1895 erfolgte der tödtliche Ausgang (s. Temperaturcurve Nr. 3 auf Tafel III).

Die **klinische Diagnose** lautete: Septicopyaemia kryptogenetica, ev. bedingt durch Endocarditis diphtherica. Dilatatio cordis. Hepar et lien volumine aucta. Hämorrhagische Diathese. Hydrops. Taenia mediocanellata.

Die **Sectionsdiagnose** (Geheimrath Orth) lautete auf Grund der am 22. Mai gemachten Leichenöffnung: Endocarditis der Valvula tricuspidalis mit Aneurysmabildung. Zerreissung des Aneurysmas. Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Thrombenbildung im rechten Herzen. Beiderseitige Bronchopneumonie und Pleuritis. Embolie einzelner Aeste der Lungenarterie. Frische Pachymeningitis interna haemorrhagica. Chronische Leptomeningitis. Taenia. Hämorrhagische Diathese.

Aus dem **Sectionsprotokolle** sei Folgendes bemerkt: 1. Das Herz betreffend. Auf dem Herzbeutel finden sich leichte fibrinöse Ablagerungen, die in demselben enthaltene Flüssigkeit enthält gallertige fibrinöse Gerinnsel und ist gelb gefärbt. Der rechte Ventrikel bildet allein die Herzspitze und ist stark vergrössert. Das Ostium venosum dextrum ist für 4 Finger durchgängig, das Ost. venos. sin. für 2 Finger. Die Höhle des rechten Ventrikels ist erweitert, die Muskulatur misst entsprechend dem Conus arterios. 5 bis 6 mm, nach der Herzspitze zu ist sie dünner. An dem einen Segel der Tricuspidalklappe sieht man ein geplatztes Aneurysma, dessen obere und untere Wand von unregelmässig zackigen, derben, polypenartigen Gerinnseln, die sich elastisch anfühlen, umgeben sind. Herr College Orth hat mir mitgetheilt, dass sich bei der Untersuchung des perforirten Klappensegels auf keine Weise Bakterien färben lassen, obwohl sonst die Färbbarkeit des in Formol gehärteten Präparates eine tadellose ist. An der Oberfläche der thrombotischen Auflagerungen sah man zwar eine Schicht stärker getärbt, so dass man bei schwacher Vergrösserung an Bakterienhaufen denken konnte, bei stärkerer sieht man aber nichts davon, sondern Kalkkörnchen. Der Riss der geplatzten Stelle des Klappenaneurysmas misst in der Quere 1,3, in der Länge 1 cm. Im Uebrigen ist das betreffende Klappensegel noch durchscheinend, ebenso wie die anderen beiden Tricuspidalklappensegel, nur sind an einzelnen Stellen leichte Verdickungen zu sehen. Ausserdem zeigte das Herz keine wesentlichen Abnormitäten. 2. Betreffs der Nieren sei bemerkt, dass sie keine auffälligen entzündlichen Erscheinungen boten, bemerkt sei nur die vermehrte Grösse, die gelbliche Färbung der Harncanälchen, die scheckige Färbung der Nierensubstanz und dass Blutungen makroskopisch mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden konnten. 3. Abscessbildungen waren nirgends in den Organen zu constatiren.

Epikritische Bemerkungen zur 3. Beobachtung. Auch in diesem Falle war die Dauer des Processes, welche mit ziemlicher Genauigkeit auf ca. 15 Wochen geschätzt werden konnte, eine verhältnissmässig lange. Ein ätiologisches Moment für diese plötzlich über den bis auf einen im Jahre 1870 überstandenen Typhus stets gesund gewesenen Mann hereinbrechende Krankheit liess sich nicht auffinden. Die in der Klinik zeitweise, durch Chinin völlig unbeeinflussbaren, fast täglich auftretenden Schüttelfröste verliehen der Krankheit ein eigenartiges Bild, für dessen Erklärung die Annahme einer kryptogenetischen Septicopyämie das Zutreffendste zu sein schien. Die bei der Aufnahme des Kranken nachweisbaren Herzerscheinungen waren nicht derart, um mit Sicherheit daraus eine Endocarditis zu diagnosticiren. Es war nämlich lediglich eine Vergrösserung des Herzvolumens und ein unreiner 1. Ton an der Herzspitze zu finden und letzteres auch nicht einmal regelmässig. Erst wenige Tage vor dem Tode wurde überall am Herzen ein lautes systolisches Geräusch hörbar. Wann die Herzveränderungen zuerst aufgetreten sind, war nicht zu eruiren. Vergleicht man aber den anatomischen Befund mit den klinischen Erscheinungen seitens des Herzens, so ist es vollkommen durchsichtig, dass und warum die letzteren während des Lebens keinen bestimmten Rückschluss darüber zuliessen, ob eine durch materielle Veränderungen veranlasste valvuläre Störung am Herzen vorliege, welcher Natur und wo localisirt sie sei. Es war nämlich nur ein Segel der dreizipfligen Klappe befallen, welches — abgesehen von der von einem geplatzten Klappenaneurysma eingenommenen Stelle — noch leidlich durchsichtig war. Der Riss in der Wand des Aneurysmas war völlig von elastisch sich anfühlenden polypenartigen Gerinnseln umgeben. Jedenfalls sind die klassischen Symptome einer Insufficienz der Tricuspidalklappe während des Lebens nicht beobachtet worden. Das Verhalten des Harns, besonders die mit Blut bedeckten Harncylinder liessen an eine hämorrhagische Nephritis denken. Indessen ergab die Leichenöffnung nichts davon und der blutige Harn musste ebenso wie die gegen Ende des Lebens auftretenden ausgedehnten Hautblutungen für Zeichen der hämorrhagischen Diathese gehalten werden. Der Gesammtcharacter der Krankheit liess nicht daran zweifeln, dass die ulceröse Zerstörung des einen Theils eines Klappensegels der dreizipfligen Klappe durch eine maligne Endocarditis bedingt war. Es wären danach zunächst Metastasen in den Lungen zu erwarten gewesen. Indes mit Ausnahme von Embolien in einzelnen Aesten der Lungenarterie und bronchopneumonischen Heerden

in beiden Lungen, die mit der gleich bei der Aufnahme des Kranken in die Klinik constatirten Bronchitis zusammenhingen, waren keine Heerderkrankungen der Lungen zu finden. Ebensowenig war dies in irgend einem anderen Organe der Fall. Geheimrath Orth hat angenommen, dass es sich hier — wo färbbare Mikroben nicht nachweisbar waren — wohl um einen chronischen ulcerösen Process handele, bei dem die Mikroorganismen ihre Rolle ausgespielt haben und zu Grunde gegangen sind. Auch den Mangel an metastatischen Heerden selbst in den Nieren erklärt sich Geheimrath Orth auf diese Weise, besonders wenn man vielleicht noch annehmen kann, dass die Organismen von Anfang an wenig virulent gewesen sind; eine Annahme, welche sich durch den gesammten klinischen Verlauf, insbesondere auch durch den Fieberverlauf nicht wohl stützen lässt.

Den eben mitgetheilten 3 Beobachtungen gegenüber unterscheiden sich die beiden nachfolgenden Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna durch ihre relativ kurze Dauer.

4. Beobachtung. Der Gärtnerlehrling Heinrich Krüger, 15 Jahre alt, aus Göttingen, wurde am 16. Dezember 1879 in die dortige med. Universitätsklinik aufgenommen. Er gab an, schon längere Zeit an Herzklopfen gelitten zu haben. Acut erkrankte der Patient 6 Tage vor seiner Aufnahme in die Klinik und zwar mit Kopfschmerzen und Durchfall, wozu sich nachher Husten und Schmerzen im linken Arm gesellten. Schüttelfrost will der Kranke nicht gehabt haben.

In der Klinik wurde bei dem Patienten ein Vitium valvul. cord. sin. mit mässiger Verbreiterung des Herzens constatirt, Pulsfrequenz 136, Athmungsfrequenz 36, trockene, glatte Zunge, Schwellung der Achsel- und Nackendrüsen, Gliederschmerzen, die Gelenke zeigten freie Beweglichkeit, die Druckempfindlichkeit des Bauches; die anfangs starken Durchfälle liessen bei Anwendung von Alaun zunächst nach. Das anfangs klare Sensorium trübte sich vom 18. an. Nachdem der Kranke schon Tags vorher unruhig gewesen war, stellte sich ein Status typhosus ein. Bei nur geringem Druck auf die Knochen oder die Weichtheile der linken Körperhälfte wurden lebhafte Schmerzen geäussert, am nächsten Tage wurden dieselben Symptome auch bei Druck auf die rechte Körperhälfte bemerkt. Es stellten sich Contracturen in den Extremitäten ein, die sich passiv unter vielen Schmerzen nur schwer oder gar nicht ausgleichen liessen. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Unruhe und dem Status typhosus wurden zunächst am Rumpf stetig zunehmende kleine Hautblutungen, sowie starke Protrusio bulbi beiderseits bemerkt. Einige Tage vorher war schon Albuminurie aufgetreten. Am 18. zeigten sich auch Blutungen in der Netzhaut und in der Bindehaut der Augen. Die Durchfälle kehrten in sehr erhöhtem Maasse wieder. Am 21. starke Hyperalgesie, vereinzelte Zuckungen in den Armen, Erbrechen schwärzlich gefärbter Flüssigkeit. Zwei Stunden vor dem am Nachmittag desselben Tages

erfolgenden Tode wurde beobachtet, dass die Arme des Kranken in jeder Stellung, in die man sie brachte, verharrten. Postmortale Temperatursteigerung auf 43,2 °.

Ueber die Temperaturverhältnisse des Patienten gibt die Curve Aufschluss. Schüttelfrost wurde nicht beobachtet (s. Temperaturcurve Nr. 4 auf Tafel III).

Die **Sectionsdiagnose** lautete: Endocarditis mitralis recurrens maligna, chronica aortica. Parasitäre Abscesse in der Herzwand. Subpleurale Ecchymosen, zahlreiche atelektatische Stellen in den Lungen. Miliare Leberabscesse, allgemeine Trübung der Leberzellen. Zahlreiche Blutungen in der Magenschleimhaut, einige im Uebergang zur Geschwürsbildung. Ausgedehnte Infarcirung der Milz, Embolie der Milzarterien. An der Oberfläche des Magens, sowie an der linken vorderen Fläche der Bauchwand zahlreiche kleine Blutungen und dünne Faserstoffbeläge, am stärksten in den an die Milz anstossenden Theilen. Infarcte der Nieren, ausserdem in den Nieren die gewöhnlichen bei der Endocarditis bacteritica vorkommenden Abscesse. Hämorrhagien und rothe Erweichungsheerde im Grosshirn, Netzhaut- und Hautblutungen. Im (linken) Humerus rothes Fettmark.

Aus dem **Sectionsprotokolle** mag hierzu noch Folgendes nachgetragen werden: Die Segel der Mitralis sind verwachsen, von ihnen hängt ein mandelkerngrosses Blutgerinnsel in den Ventrikel hinein. An mehreren Stellen der Mitralis finden sich mit ähnlichen Blutgerinnseln bedeckte Substanzverluste. Vergrösserte Mandeln mit Blutungen, desgl. die Schilddrüse, obere Halslymphdrüsen vergrössert. Bulbi vorgetrieben, die Retina rechts lässt weisse Flecken oder Streifen erkennen. Zahlreiche Abscesse in allen Abschnitten des Darmes. Im Hinterhauptslappen des Grosshirns fanden sich bis kirschkerngrosse Erweichungsheerde, ein apfelgrosser war in der rechten hinteren Centralwindung.

Die **mikroskopische Untersuchung** der erkrankten Klappen war s. Z. leider unterblieben und hat Herr Geheimrath Orth dieselbe erst im November 1898 — also nach 19 Jahren —, aber mit negativem Ergebniss vorgenommen, obgleich nach dem übrigen Befunde freilich etwas Anderes zu erwarten war. Auch die übrigen Gewebe nahmen keine deutliche Färbung mehr an.

5. Beobachtung. Der 39jährige Eisenbahnbetriebssecretär C. L. aus Northeim in Hannover, der am 13. Juni 1880 in die med. Klinik in Göttingen aufgenommen wird, leidet in Folge von Gelenkrheumatismus mit häufig wiederkehrenden Nachschüben seit Jahren an einem Herzklappenfehler. Seit etwa 2 Wochen ist der Patient mit hohem Fieber, Schmerzen in den Gliedern und auf der Brust erkrankt. Seit 2 Tagen besteht ein über den ganzen Körper ausgebreiteter Hautausschlag. Der Kranke kam moribund in der Klinik an. Das Sensorium war benommen, der Puls kaum fühlbar, aussetzend, die Athmung beschleunigt. Der Kranke ist von sehr grosser Statur, starkem Knochenbau und von guter Ernährung. Die beiden unteren Extremitäten sind wassersüchtig angeschwollen, der ganze Körper ist mit Petechien von bläulichrother Farbe, von Hirsekorn- bis Linsengrösse, bedeckt. Die Herzdämpfung ist verbreitert, an der Herzspitze ein lautes systolisches Ge-

räusch. Die Untersuchung der Lungen ergibt die Symptome des Lungenödems. Milz und Leber sind vergrössert. Urin ist nicht vorhanden. Temperatur in der Achselhöhle 40,8°, der Puls hob sich anfangs unter Anwendung starker Reizmittel. Gegen Abend wurde der Kranke unruhig. Der Tod erfolgte in der Nacht vom 13. auf den 14. Juni.

Die **anatomische Diagnose** lautete: Frische Endocarditis ulcerosa mitralis maligna, alte fibröse retrahirende und calcificirende Mitral- und Aortenendocarditis mit Stenose der betr. Ostien, bezw. Insufficienz der betreffenden Klappen. Starke Dilatation und Hypertrophie des linken Vorhofs, etwas geringere des linken Ventrikels. Braune Induration und hämorrhagische Infarcte in beiden Lungen. Embolische Narben in Milz und Nieren. In den Nieren ausserdem kleine Blutungen, metastatische Abscesschen und zahlreiche Mikrococcen. Rechtsseitige parenchymatöse Nephritis, Stauungskatarrh im Pylorustheile des Magens, im Fundus braune Erweichung. Peritonitis hämorrhagica. Blutungen in der Haut.

Aus dem **Sectionsprotokolle** mögen noch folgende Ergänzungen hier angeführt werden. 1. Betreffs des Herzens sei erwähnt, dass an der Berührungsstelle der beiden mit einander bis auf eine kleine Oeffnung verwachsenen Mitralsegel sich kleine ulceröse Stellen fanden, die auf denselben gelegenen thrombotischen Massen sind mikrococcenhaltig. 2. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab zahlreiche Mikrococcen, welche das Lumen einzelner Gefässe, bisweilen auf grössere Strecken hin dicht gedrängt erfüllen.

Epikritische Bemerkungen zu der 4. und 5. Beobachtung. Abgesehen von dem raschen, nach verhältnissmässig kurzer Zeit zum Tode führenden Verlauf dieser beiden Fälle — der Tod erfolgte bei der 4. Beobachtung nach 12, bei der 5. Beobachtung nach 14 Tagen (freilich finden sich noch weit schneller tödtlich verlaufende Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna, wenn auch nur vereinzelt in der Literatur verzeichnet) — haben diese Beobachtungen das Gemeinsame, dass die ulceröse maligne Endocarditis sich bei ihnen im Gefolge einer chronischen valvulären Endocarditis, die zu schweren Klappenveränderungen geführt hatte, entwickelte. Anders gestaltete sich die Sache in dem 3. unserer Fälle, wo mit Sicherheit angenommen werden darf, dass die maligne Endocarditis, die die aneurysmatische Erkrankung eines Tricuspidalklappensegels bewirkte, sich an einer anscheinend vorher gesunden Klappe vollzogen hat. Meines Erachtens liegt die Sache bei unserer 1. und 2. Beobachtung so, dass man auch hier mindestens mit der Möglichkeit rechnen muss, dass die Endocarditis sich nicht auf dem Boden einer alten, schon seit längerer Zeit bestehenden Endocarditis verrucosa (oder benigna) entwickelt hat. Die Krankheit dauerte nämlich in diesen beiden Fällen so lange Zeit, dass man sich wohl denken kann, dass die bei der Section gefun-

denen Herzveränderungen sich während derselben, d. h. also im Verlaufe von 15 und bezw. 17 Wochen, entwickelt haben. Niemand dürfte zweifeln, dass diese Zeit genügt, um in abgestorbenen Teilen des Endocards sowie in den ihnen aufgelagerten thrombotischen Massen sogar Verkalkungen zu bewirken. Bei den letzten beiden Beobachtungen (Beobachtung 4 und 5) konnte kein Zweifel darüber obwalten, dass die betreffenden Individuen schon seit längerer oder kürzerer Zeit, jedenfalls bereits vor dem Beginne der letzten tödtlich endenden Krankheit kein gesundes Herz gehabt hatten. Ich möchte natürlich nicht wagen, daraus den Schluss zu ziehen, dass die auf der Basis einer älteren verrucösen Endocarditis entstehenden ulcerösen malignen Endocarditiden schneller zum Tode führen, als die an noch gut functionsfähigen Klappen sich entwickelnden, obgleich sich natürlich nichts gegen die Annahme einwenden lassen dürfte, dass ceteris paribus ein vorhandenes Vitium valvularum als ein den Verlauf unter allen Umständen erschwerendes ungünstiges Moment angesehen werden muss. Hierzu kamen nun bei der 4. Beobachtung eine Reihe unangenehmer Complicationen, nämlich dass hier das Herz, abgesehen von dem alten Klappenfehler und der malignen frischen Klappenentzündung, durch parasitäre Abscesse in der Herzwand geschädigt wurde und dass, analog wie in dem 1. Falle (die in der 2. Beobachtung constatirten schweren Hirnveränderungen hatten im Wesentlichen nichts mit der malignen Endocarditis zu thun, sondern waren älteren Datums), schwere Veränderungen des Gehirns durch die maligne Endocarditis veranlasst waren, welche ihrerseits ausgesprochene, den ungünstigen Verlauf zweifelsohne beschleunigende Symptome erzeugten. Bei der 5. Beobachtung war wohl vor Allem der schwere Klappenfehler, welcher eine ausserordentlich ungünstige Combination der verschiedenen Ventilstörungen am Klappenapparate des linken Herzens veranlasste, zweifellos das den raschen ungünstigen Verlauf am meisten begünstigende Moment. Jedenfalls wurden auch in diesen beiden Fällen grössere Eiterheerde nicht bei der Section aufgefunden. Bei dem 5. Fall war die postmortale Temperatursteigerung auf 43,2 bemerkenswerth. Uebrigens war das Fieber bei dem 4. Falle ein mit mässig grossen Tagesschwankungen hohes, Abends sogar 41 übersteigendes, bei dem 5. Kranken, der moribund aufgenommen wurde, bestand vorher nach den uns zugegangenen Mittheilungen gleichfalls hohes Fieber, am Abend vor dem Tode betrug die Temperatur in der Achselhöhle nahezu 41.

Dass hohes Fieber, mit starken Remissionen und Intermissionen

übrigens keineswegs eine unerlässliche Vorbedingung für die Annahme einer Endocarditis ulcerosa maligna ist, beweist die nachfolgende Beobachtung.

6. Beobachtung. Bankier M. aus N., 43 Jahre alt, wurde am 17. Juni 1896 in die Göttinger medicinische Klinik aufgenommen. Der Hausarzt des Patienten hat mitgetheilt, dass derselbe vor ca. $3^1/_2$ Wochen mit Kopfschmerzen, welche 14 Tage lang gleichmässig anhielten, erkrankt sei. Fieber bestand nicht. Einige Tage vor der Aufnahme trat ein Schüttelfrost auf, dem in den nächsten Tagen noch einige und ein allmählich ansteigendes Fieber folgten. Ausser diesen Symptomen, welche den behandelnden Arzt an einen sich entwickelnden Typhus denken liessen, war ein alter, angeblich seit 1868 bestehender Herzklappenfehler vorhanden.

Bei Aufnahme in die Klinik zeigte der Kranke blasse Haut und Schleimhäute. Der Puls war celer, sehr beschleunigt (circa 120), machte gelegentlich Intermittenzen und war von mittelmässiger Füllung und Spannung. Die Herzresistenz überragte den rechten Brustbeinrand um $3^1/_2$, die linke Brustwarzenlinie um $1^1/_2$ cm. An der Herzspitze hörte man ein lautes systolisches und ein schwaches diastolisches Geräusch, dagegen an der Aorta ein schwaches systolisches und ein lautes diastolisches Geräusch. Der 2. Ton an der Pulmonalarterie war verstärkt. Mit dem Fleisch l'schen Hämometer ergaben sich 60% Hämoglobin, die Zählung der Erythrocyten ergab in einem Kubikmillimeter 4 500 000. Appetit fehlte, der Leib war aufgetrieben, rechts mehr als links. Keine Vergrösserung der Leber. Milz nicht deutlich fühlbar. Resistenz derselben etwas vergrössert. — Der Stuhlgang war im Ganzen regelmässig, von normaler Beschaffenheit. Ueber den hinteren unteren Lungenabschnitten hört man Reibegeräusch. Der Krankheitsverlauf war ein progressiv schlechter, der Appetit und die Kräfte schwanden. Der Herzbefund blieb unverändert. Ueber den beiden hinteren unteren Lungenpartien entwickelte sich ein immer stärker werdender Katarrh, es stellte sich Erguss in beide Pleurahöhlen ein, gleichzeitig steigerte sich die Athemnoth, dieselbe nahm in der Nacht vom 28.—29. September erheblich zu. Unter rasch zunehmender Herzschwäche und Collapserscheinungen trat am 29. September früh der Tod ein. Der Hämoglobingehalt betrug am 2. Juli 20%, am 17. August 30%, am 28. August 45%. Die Körpertemperatur hat 39° nur einmal, am 13. September Abends erreicht. Im Uebrigen bewegte sie sich im Wesentlichen zwischen 37,3 bis 38,5, nur wenige Male ging sie einige Zehntel Grade über die angegebene obere Grenze von 38,5° und unter 37° herunter. Die Temperaturcurve (s. Curve Nr. 5 auf Tafel III) zeigte einen durchaus atypischen Verlauf mit oft sehr erheblichen Tagesschwankungen. Albuminurie war niemals vorhanden. Die Urinmenge bewegte sich in normalen Grenzen.

Die **Sectionsdiagnose** (Geheimrath Orth) lautet im Wesentlichen wie folgt: Endocarditis chronic. ulcerosa. Endocarditis mitralis mit Chordenzerreissung. Endocarditis parietalis des linken Vorhofs. Mässige Hypertrophie des linken Ventrikels. Vereinzelte verfettete Stellen und eine Schwiele im Myocardium. Mehrfache flächenhafte Verwachsungen

des Pericards. Frische eitrige Pericarditis. Doppelseitiger Hydrothorax, rechts mit beginnender fibrinöser Pleuritis. Lungenödem. Infarcte verschiedenen Alters in Milz und Nieren. Vergrösserung der Milz. Obliteration des verlagerten Proc. vermiformis und Bindegewebsneubildung in seiner Umgebung. Steinchen in den Nierenkelchen und in der Harnblase. Kleine Gallensteine.

Epikritische Bemerkungen zur 6. Beobachtung Betreffs der Aetiologie der vorstehend mitgetheilten (6.) Beobachtung sind die anamnestischen, von dem behandelnden Arzte Herrn Kreisphysicus Dr. Seemann in Northeim mitgetheilten Daten nicht ohne Interesse. Er berichtete, dass am 11. Juni ein Schüttelfrost aufgetreten sei, nachdem der Patient seit 14 Tagen fieberlos mit gleichmässig anhaltenden Kopfschmerzen erkrankt war. In dieser Zeit herrschten in Northeim pneumonische Erkrankungen in allen Abstufungen und auch das Töchterchen des Patienten war an solchen pulmonalen Erscheinungen erkrankt. Der Kranke litt seit längerer Zeit an einem Herzklappenfehler. Herr Dr. Seemann hatte den Verdacht, dass sich bei dem Kranken ein Typhus entwickeln würde. Diese Befürchtung hat sich nicht bestätigt, es war sogar während des ganzen Verlaufes der Krankheit in der Klinik niemals ein status typhosus vorhanden. Hautblutungen wurden in diesem Falle weder während des Lebens, noch wurden Blutungen in den inneren Organen bei der Section beobachtet; auch fanden sich wohl in den Nieren sowohl wie in der Milz Infarcte verschiedenen Alters, aber Eiterungsprocesse waren nirgends in den inneren Organen vorhanden, dagegen zeigten sich neben mehrfachen flächenhaften Verwachsungen der beiden Blätter des Herzbeutels mit einander eine frische eitrige Pericarditis, die wohl als ein Symptom der Malignität des Processes aufgefasst werden kann. Ausserdem aber sieht man an einem der vorderen Segel der Tricuspidalklappe eine ulcerirte Stelle. An der Tricuspidalklappe hängt an beiden, besonders am grossen Segel ein Teil der Chorden nur schlingenförmig zusammen, sie sind von ihrer Ansatzstelle, an welcher noch ein 0,25 mm langer Stumpf sitzt, losgerissen. An der Vorhofsfläche des Valv. mitralis sieht man in dem grossen Segel zahlreiche mit Blut gefüllte Gefässe. Die von Geheimrath Orth vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab sowohl in den Klappenschnitten wie in solchen von dem miterkrankten Vorhofsendocard Haufen nach Gram färbbare Coccen. — Die Krankheitsdauer betrug ca. $18^1/_2$ Wochen.

Fassen wir jetzt sämmtliche 6 Beobachtungen zusammen, so handelte es sich in allen Fällen um geschwürige Endocarditiden, sie

betrafen alle das männliche Geschlecht und entfielen auf das Alter von 15, 18, 39, 42, 43 und 65 Jahren. Es lässt sich natürlich aus einer so geringen Zahl von Fällen nichts Allgemeingültiges folgern. Es würde z. B. mit allbekannten Thatsachen, wie dem Auftreten der schlimmsten Endocarditisformen beim Puerperalfieber in Widerspruch stehen, wollte man behaupten, dass die maligne ulceröse Endocarditis beim weiblichen Geschlecht nicht vorkomme (cf. unten Beobachtung 8), oder das irgend ein Lebensalter dagegen gefeit sei. Ich habe eine Beobachtung mitgetheilt (Beobachtung 2), wo eine maligne ulceröse Endocarditis einen 65jährigen Mann befallen hatte. Ebensowenig wäre es gerechtfertigt, wenn man meinen wollte, dass die andere Form der ulcerösen Endocarditis, die sogenannte Endocarditis ulcerosa atheromatosa etwa ein Privilegium alter Leute sei. Bei der letzteren Form handelt es sich bekanntlich um Geschwürsbildungen in Folge der sogenannten atheromatösen endocardialen Veränderungen. Es kann auch hier durch Fortschwemmung der auf diesen Geschwürsflächen sich absetzenden Thrombusmassen zu Embolien kommen, die man wohl auch als gutartig bezeichnet, obwohl sie doch oft genug allerlei schlimme Dinge anrichten. Diese Gutartigkeit nämlich ist nur eine relative, d. h. im Vergleich zu den noch weit böseren Folgen der malignen ulcerösen Endocarditis. Die Geschichte der atheromatösen geschwürigen Endocarditis mag an nachfolgendem Falle kurz erläutert werden, wo dadurch ein erst 33jähriger Mann hingerafft wurde.

7. Beobachtung. Der 33jährige Schmiedegesell Robert Wiebrich, am 23. October 1879 in die medicinische Klinik in Göttingen aufgenommen, erkrankte in seinem Leben angeblich zuerst im Juni desselben Jahres an kaltem Fieber, weswegen er 3 Wochen in einem Hospital in Hannover zubrachte. Diese Wechselfieberanfälle sollen sich bis zum September mehrfach wiederholt haben. Gleich nach dem ersten Fieberanfall begannen die stetig zunehmenden Beschwerden, die den Patienten in meine Klinik führten. Diese Beschwerden bestanden in Herzklopfen, Schmerzen in der linken Seite, Kurzathmigkeit und Husten. Die Untersuchung des mittelmässig genährten, etwas anämisch aussehenden Patienten ergab die Symptome eines complicirten Klappenfehlers des linken Herzens (insuff. valv. mitral. et valv. aortae). Die Beschwerden des Kranken dauerten in wechselnder Höhe an und wurden durch bluthaltige Sputa, die sich zuerst am Anfang December einstellten und die bald rein blutig wurden, verschärft, dazu gesellten sich sehr bald Oedeme. Der Urin wurde ziemlich gleichzeitig sehr spärlich und eiweisshaltig. Der Eiweissgehalt blieb gering, in dem Sedimente fanden sich viele hyaline Cylinder, Icterus stellte sich ein. Unter steigender Dyspnoe trat andauernder Bluthusten auf. Es entwickelte sich schwerer Collaps und nach langer Agone starb der Kranke am 20. December 1879. Betreffs der Temperatur-

verhältnisse bei unserem Kranken sei bemerkt, dass die bei seiner Aufnahme 38° C. betragende Körpertemperatur dann zwischen subnormaler, normaler und diese um einige Zehntel Grad übersteigender schwankte. Einige Tage vor dem Tode, gleichzeitig mit dem Auftreten der Gelbsucht, fing sie an zu sinken, das Minimum betrug 35,8°, schliesslich stieg die Temperatur wieder bis auf 37,1.

Die **Sectionsdiagnose** (Herr Professor Orth) lautete: Chronische Mitral- und Aortenendocarditis (Endoc. ulcer. atheromatosa) mit Herzhypertrophie und Dilatation beider Ventrikel, fettige Degeneration des Myocardiums. Excrescenzen der Valv. mitralis. Hämorrhagische Infarcte des Mittel- und Unterlappens der rechten Lunge. Kohlenlunge. Schiefrige Induration der Darmmucosa. Muskatnussleber. Alte Intermittensmilz. Aeltere hämorrhagische Infarcte der linken Niere. Icterische Färbung der Flüssigkeit in den Ventrikeln des Gehirns. Icterus der Haut. Oedeme.

Bei dem eben mitgetheilten 7. Falle waren in keinem Organe mycotische Heerde vorhanden. Man darf aber daraus indes immer noch nicht folgern, dass Mikroorganismen bei der Pathogenese nicht betheiligt waren, denn wir haben gesehen, dass auch bei zweifellos ulcerösen malignen Endocarditiden mycotische Heerde trotz der sorgfältigsten Untersuchung nicht gefunden werden (cf. 3. Beobachtung). Ein weit sichereres Zeichen für die Abwesenheit einer malignen ulcerösen Endocarditis dürfte in dem Umstande gesehen werden, dass die Körpertemperatur des Patienten während seiner mehr als 8wöchentlichen Beobachtung in der Klinik nur ganz vereinzelte Male 38 betrug, im Uebrigen — aber auch nur selten — subfebril, sonst aber durchweg normal oder subnormal war. Solche Fälle ulceröser maligner Endocarditis sind mir aus der Literatur ebensowenig, wie aus meiner eigenen Beobachtung bekannt geworden. Bei den regelmässigen morgendlichen und abendlichen Temperaturmessungen des Kranken und der auch ausser diesen Zeiten genauen Beobachtung würden höhere Temperaturen, selbst von 39°, der Beobachtung nicht wohl entgangen sein. Mit der vorstehenden Darlegung soll auch nicht gesagt sein, dass pathogene Mikroparasiten bei unserem Kranken nicht wirksam gewesen sind, sondern wir dürfen meines Erachtens daraus nur folgern, dass hier keine solchen pathogenen Mikroorganismen vorhanden waren, welche Septicopyämie zu erzeugen vermögen, deren Anwesenheit bei der malignen ulcerösen Form der Endocarditis heut als unabweisbares Postulat gilt. Im Laufe der Zeit hat sich die Ansicht immer mehr, heutzutage wohl fast allgemeine Geltung verschafft, dass doch höchstwahrscheinlich alle Endocarditiden prarasitärer Natur[1]) sind

1) Weichselbaum, Ziegler's Beiträge Bd. 4 (1888) p. 127 citirt nach d. Referat in Baumgarten's Jahresbericht. Bd. V p. 350.

und dass, wenn auch in vereinzelten Fällen die Krankheitserreger auf embolischen Wege,[1]) was Köster als das regelmässige ansah, in die Klappen gelangen, doch fast ausnahmslos, entsprechend der Virchow'schen Lehre die Mikroparasiten aus dem vorbeiströmenden Blute auf den Klappen sich ansetzen und als Entzündungserreger wirken. Glücklicherweise handelt es sich in weitaus den allermeisten Fällen von Endocarditis nicht um ulceröse Endocarditiden maligner Natur. Ich habe von Herrn Karl Gutmann[2]) 600 Fälle von Endocarditis, die im Laufe der Jahre in meiner Klinik beobachtet worden sind, auf Grund der geführten Krankengeschichten auf ihre Aetiologie prüfen lassen, wobei sich herausgestellt hat, dass von den betreffenden 600 Patienten 298 an Gelenkrheumatismus gelitten hatten, demnächst stand die Pneumonie unter den als Ursache der Endocarditis beschuldigten Krankheitsprocessen mit 44 Fällen. Es liegt ausserhalb der Aufgabe dieser Arbeit in weitere Einzelheiten einzutreten und ich will gleich bekennen, dass ich den Wert solcher Ermittelungen, welche überdies keineswegs absolut einwandsfrei sein werden, durchaus nicht überschätze, wenngleich ich es für sehr nöthig halte, dass grössere Beobachtungsreihen auch nach der so wichtigen ätiologischen Seite hin geprüft werden. Soviel ergiebt sich aber doch auch aus dieser Untersuchung, dass in der Hälfte der Fälle die Endocarditis in Folge einer Krankheitsursache und wir dürfen heut wohl sagen einer bakteriologischen, entsteht, welche an und für sich keine Eiterungsprocesse veranlasst.[3]) Anders als mit dem Gelenkrheumatismus steht die Sache schon bei der Pneumonie, welche, wie wir erfahrungsgemäss wissen, doch eine weit grössere Tendenz zu einer Complication mit Eiterungsprocessen hat. Ich brauche in dieser Beziehung nur an die sich an fibrinöse Lungenentzündungen gar nicht selten unmittelbar anschliessenden Empyeme zu erinnern. Thatsächlich sehen wir, dass man auch in unseren Fällen von maligner ulceröser Endocarditis zwei Mal (Beob. 1 und 6) wohl eine — ganz vorsichtig ausgedrückt — causale Beziehung von Pneumonie mit der Endocarditis ulcerosa maligna in Betracht ziehen durfte. Mit Hinblick auf unsere Beobachtung 6 darf an die Mittheilung Weichsel-

1) Vergl. hierzu Wyler, Moritz, Ueber einen Fall von embolischer Endocarditis recurrens. Inaug.-Dissertation. Zürich (Ribbert) 1897.

2) Gutmann, Karl, Aetiologie der Endocarditis. Inaug.-Dissert. Göttingen 1896.

3) Cf. Sahli, Zur Aetiologie des acuten Gelenkrheumatismus. D. Archiv f. klin. Medicin. Bd. 51 (1893). S. 451.

baum's erinnert werden, der bestätigen konnte, dass Pneumococcenendocarditis ganz unabhängig von einer Pneumonie auftreten kann. Man wird also zu einer Zeit, wo Pneumonien herrschen, auch wenn der betreffende der Endocarditis ulcerosa maligna verfallene Kranke nicht pneumonisch erkrankt war, mit der Lungenentzündung als ätiologischem Momente rechnen müssen. Auf diese Weise haben wir einen Anhaltspunkt für die längst hervorgehobene Wichtigkeit des genius epidemicus bei der Aetiologie der Endocarditis ulcerosa maligna. In den übrigen 4 Fällen liess sich ein ätiologisches Moment nicht auffinden. Dagegen ergaben sich in 2 Fällen (Beob. 4 und 5) als prädisponirende Momente für die Entwicklung einer Endocarditis ulcerosa maligna alte Klappenfehler, denn es steht wohl fest, dass kranke Klappen leichter dieser schlimmen Endocarditisform verfallen, als gesunde. Bei Fall 1 und 2 wurde bereits die Frage discutirt, ob man nicht bei dem chronischen Verlauf, den die Endocarditis ulcerosa maligna bei ihnen genommen hat, daran denken dürfe, dass alle Herzklappenveränderungen, die bei der Section sich ergeben haben, sich erst seit dem Beginn der letzten Krankheit entwickelt hätten. Die Sache scheint mir einer weiteren Beachtung nicht unwerth zu sein. In unserem 3. Falle war nur ein Klappensegel der Tricuspidalis Sitz der ulcerösen malignen Endocarditis geworden, welches mit grösster Wahrscheinlichkeit früher ebenso gesund war, wie die beiden anderen Segel dieser Klappe. Der Kranke war vor seiner Aufnahme in die Klinik in seinem Hause ca. 8 Wochen krank gewesen. Ueber die Ereignisse aus dieser Krankheitsperiode des Patienten wissen wir nichts. In der Klinik selbst liess sich anamnestisch kein ätiologisches Moment auffinden, welches uns über die Natur der Krankheit aufgeklärt hätte. Um unter solchen Umständen, d. h. wo es bei Infectionskrankheiten im Allgemeinen und speciell bei septhämischen oder pyämischen oder septicopyämischen Affectionen, besonders auch bei der uns hier interessirenden Endocarditis ulcerosa maligna weder durch die Erforschung der Anamnese noch auch durch das Studium der Symptomatologie des betreffenden Krankheitsfalles gelingt, die ätiologischen Verhältnisse aufzuklären, entsteht die Frage, ob wir dies nicht dadurch zu erzielen vermögen, dass wir die Krankheitserreger im Organismus des Kranken aufsuchen und ihre Eigenschaften studiren.

Bevor ich auf diese interessante Frage näher eingehe, welche schon oft discutirt wurde, mögen erst einige Bemerkungen betreffs der Symptomatologie der Endocarditis ulcerosa maligna hier Platz

finden, auf welche hinzuweisen der eigentliche Zweck dieser Veröffentlichung ist; denn es ist doch sehr wesentlich, durch möglichst sorgfältiges Studium der Entwicklung und der Gestaltung der Symptome am Krankenbette soweit die Situation zu klären, dass wir auch ohne Zuhülfenahme von anderen diagnostischen Hülfsmitteln möglichst die Natur der Krankheit zu erkennen vermögen. Bei der Endocarditis ulcerosa maligna sind 2 Categorien von Symptomen zu erwarten, nämlich 1) diejenigen, welche durch die Anwesenheit von den betreffenden Krankheitserregern im Organismus, mit Ausnahme gewisser, gleich zu erwähnender Symptome seitens des Herzens, erzeugt werden; 2) diejenigen, die durch die Betheiligung des Herzens an dem Krankheitsprocesse veranlasst sind, soweit es sich dabei um materielle Veränderungen, bedingt durch Ansiedlung der betreffenden Krankheitserreger im Herzen handelt. Es muss hier nämlich gleich von vornherein bemerkt werden, dass gewisse cardiale Symptome sich schon längere oder kürzere Zeit bemerkbar machen können, bevor die Krankheitserreger der malignen Endocarditis sich im Herzen angesiedelt haben. Es sind das Symptome, die mit Herzerkrankungen zusammenhängen, die bereits vor dem Eindringen der betreffenden Krankheitserreger in den Organismus (etwa in Form der von Klappenfehlern herrührenden Krankheitserscheinungen) vorhanden gewesen sind und die naturgemäss in allen den Fällen von ulceröser maligner Endocarditis fehlen werden, wo dieselbe ein vorher gesundes Herz heimsucht. Wenden wir uns nun zunächst zu den durch den Eintritt, bezw. den Aufenthalt der betreffenden Krankheitserreger in den Organismus veranlassten Krankheitssymptomen, welche vor der Zeit, wo diese Krankheitserreger sich im Herzen selbst ansiedeln, eintreten, so werden diese Symptome sich natürlich sehr verschieden gestalten können, je nachdem die Krankheitserreger direct von aussen in die Säftemasse eintreten oder aus einem in dem Körper des Patienten bereits vorhandenen Krankheitsheerde in das Gefässsystem gelangen. Sind solche die betreffenden Krankheitserreger enthaltenden Heerde an der Oberfläche des Körpers gelegen, wie z. B. Wunden der Hautoberfläche oder Furunkel u. s. w., so werden sie leicht erkannt und in ihrer Bedeutung gewürdigt werden können. Die Sache kann, wenn auch leichter oder schwerer, der Erkenntniss in den Fällen erschlossen werden, wo es sich um einen der Diagnose zugänglichen Krankheitsheerd im Innern des Körpers handelt. Ist ein solcher innerlich gelegener Krankheitsheerd der Diagnose nicht zugänglich, so ist die Sachlage viel verwickelter.

Das gleiche ist der Fall, wenn obwohl an der Körperoberfläche befindlich, die Eingangspforte für die betreffenden Krankheitserreger in den Organismus aus irgend einem Grunde nicht erkannt werden konnte. In allen den Fällen, wo der Heerd nicht ermittelt werden kann, von welchem aus die Krankheitserreger und die von ihnen producirten Gifte, in dem menschlichen Körper sich verbreitend, eine schwere Allgemeininfection zu Stande bringen, brauchen wir — statt des früher üblichen, der Sachlage nicht entsprechenden Ausdrucks: „spontane" — dem Vorgange Leube's folgend, die Bezeichnung: „kryptogenetische" oder und wie man ebenso gut sagen kann — „kryptogene" Erkrankung. Da nun das die maligne ulceröse Endocarditis erzeugende Krankheitsgift ein theils septische theils pyämische Krankheitszustände erzeugendes ist, muss dieselbe zunächst in uncomplicirten Fällen von Endocarditis ulcerosa maligna — gleichgiltig, ob es sich dabei um einen in seiner Genese klaren oder kryptogenen Process handelt — natürlich unter dem Krankheitsbilde einer Sepsis oder einer Pyämie oder einer Septicopyämie einsetzen und so lange lediglich unter diesem Bilde verlaufen, bis die Symptome hinzutreten, die durch die Ansiedelungen der betreffenden Krankheitserreger im Herzen bedingt sind. Können wir nun — die Frage betreffend der ätiologischen Einheit oder Verschiedenheit der septikämischen (septhämischen) und pyämischen Processe ist noch nicht entschieden [1]) — dieselben in symptomatologischer Beziehung, trennen soweit das nach Lage der Sache überhaupt möglich ist? Bei der Pyämie werden als der constante, selten fehlende pathologisch-anatomische Befund metastatische Abscesse in den verschiedensten Parenchymen, in den Muskeln, der Haut in Folge embolischer Gefässverstopfung durch zerfallene inficirte Venenthromben, sowie diffuse Entzündungen der serösen Häute angegeben, die theils mit den erwähnten Abscessen in Zusammenhang stehen theils aber unabhängig von ihnen durch einen besonderen auf die serösen Häute wirkenden Reiz des im Blute circulirenden Giftes, wahrscheinlich auf dem Wege der Lymphbahnen zu Stande kommen können. Klinisch versteht man unter Pyämie ziemlich allgemein in der Praxis diejenige Form der Allgemeininfection des Organismus

1) Manche Autoren trennen die Pyämie auch in ätiologischer Beziehung von der Septikämie, da die erstere durch einen an Coccen, die von den gewöhnlichen Fäulnisbakterien verschieden sind, gebundenen specifischen Infectionsstoff hervorgerufen werde. Andere Beobachter sehen freilich die Frage der ätiologischen Einheit oder Verschiedenheit der septikämischen und pyämischen Processe als eine zur Zeit nicht zu entscheidende an.

von primären Eiterheerden aus, welche klinisch sich besonders durch Schüttelfröste kennzeichnet, die in unregelmässigen Zwischenräumen sich wiederholen. Bei der fauligen Infection, der Septhämie, wo es sich um eine Jaucheintoxication des Organismus handelt, bei der derselbe durch mehr oder weniger stinkende Zersetzungsproducte inficirt wird, ist ein subcontinuirliches hohes Fieber mit oder gewöhnlich ohne initialen Schüttelfrost [1]), typhoider Zustand, zuweilen auch heftiger Durchfall und Collaps vorhanden. Erhebliche anatomische Veränderungen werden gewöhnlich in der Leiche nicht gefunden. Es können aber auch metastatische Entzündungen und Abscesse (metastatische Septikämie, Septicopyämie) dabei entstehen, doch ohne dass — wie bei der Pyämie — Schüttelfröste beobachtet werden. Die Zersetzungsprocesse in den primären Heerden scheinen gewöhnlich eingeleitet zu werden durch Infection derselben mit septischen körperlichen Substanzen (Ptomainen), die zwar an Mikroorganismen gebunden, aber nicht identisch mit diesen sind. Sehen wir uns nun von diesen Gesichtspunkten unsere 6 Beobachtungen von Endocarditis ulcerosa maligna an.

Beginnen wir mit dem Symptom, das in erster Reihe für characteristisch gehalten wird, nämlich mit dem Fieber, so finden wir nur bei einem unserer 6 Fälle (3. Beobachtung Ehrhardt) häufig wiederkehrende Schüttelfröste erwähnt. Dieselben scheinen, so weit sich anamnestisch ermitteln liess, erst eingesetzt zu haben, nachdem der Patient bereits ca. 2 Monate krank war. Ihr Auftreten fällt in eine Zeit, wo auf Grund der klinischen Symptome angenommen werden musste, dass sich die Krankheitserreger bereits im Herzen angesiedelt hatten. Wie der Fieberverlauf vor der Aufnahme des Patienten in die Klinik gewesen ist, darüber wissen wir nichts als die Angabe des Patienten, dass er zu Hause fast täglich „Frost mit nachfolgendem Schweisse“ gehabt habe. Von Schüttelfrösten hat der Patient nicht gesprochen. In der Klinik war vor dem Auftreten der Schüttelfröste das Fieber weder ein hohes noch ein stets subcontinuirliches, d. h. ein mit geringen Remissionen verlaufendes, was der gang und gäben Definition zu Folge bei der Septhämie der Fall sein soll, sondern es war zunächst ein mässiges atypisches Fieber, wie wir es z. B. recht oft bei der Febris hectica der Phthisiker finden. Als nun die Schüttelfröste kamen, hatten diese auch

1) Leube, W., Specielle Diagnose d. inneren Krankheiten. 1. Bd. 5. Aufl. (Leipzig 1898 S. 19) sieht Senkungen u. plötzliche Erhebungen der Temperatur bis auf höchste Grade (41—42°), welch letztere unter Schüttelfrösten erfolgen, bei maligner Endocarditis als ein Zeichen specieller septischer Infection an.

nicht die Eigenschaften, die sie bei der Pyämie zeigen sollen, denn die Schüttelfröste traten nicht in völlig unregelmässigen Intervallen, sondern fast täglich auf, so dass vorübergehend sogar an Anfälle von Intermittens gedacht wurde. Freilich lehrten bald ihr Auftreten zu nichtconstanten Tageszeiten und die Erfahrung, dass sie auf Chinin nicht reagirten, sowie auch der Umstand, dass sich im Blute Plasmodien nicht nachweisen liessen, dass etwas anderes vorliege wie unser gewöhnliches Wechselfieber. Wir haben nun durch die ziemlich umfassenden Untersuchungen von Heubner[1]) seit geraumer Zeit erfahren, dass der Verlauf des Fiebers bei pyämischen Krankheiten durchaus kein so schematischer ist, wie es nach der oben angegebenen Definition der Pyämie den Anschein hat.

Wenn aus diesen Verschiedenheiten des Temperaturverlaufs, welche verhältnissmässig leicht durch den Arzt in seiner Praxis sich feststellen lassen, diagnostische und prognostische Schlüsse gezogen werden könnten, würde dies von einem grossen Gewinn sein. Indes verspricht dieser Weg, bis jetzt wenigstens, kaum Erfolg. Auch aus dem Auftreten von Schüttelfrösten lässt sich diagnostisch recht wenig folgern. Man musste nach der heute geläufigen Anschauung wohl daran denken, dass angesichts der vielen Schüttelfröste in unserem Falle (Beobachtung 3) sich eine grössere Reihe metastatischer Abscesse hätte finden müssen. Thatsächlich aber fand sich bei diesem Falle von Endocarditis ulcerosa maligna lediglich ein geborstenes Aneurysma eines Segels der Valvula tricuspidalis, aber keine Abscessbildung in irgend einem Organ. Es wird also aus dieser Beobachtung der Schluss abgeleitet werden dürfen, dass man kein Recht hat, bei einem Falle von Endocarditis, bei welchem neben einem Fieberverlauf, wie ihn die Curve Nr. 3 zeigt, zahlreiche Schüttelfröste auftreten, metastatische Eiterheerde zu diagnosticiren. Man darf sogar nach dem negativen Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung von berufenster Seite (cfr. o. S. 230) in solchen Fällen nicht einmal darauf rechnen, dabei Mikroben an den erkrankten Theilen des Herzens aufzufinden. — Auf der anderen Seite beweist unsere Beobachtung 1, deren Temperaturverlauf auf Curve 1 (s. Tafel III) mitgetheilt ist, dass trotz der ausgedehntesten Abscessbildungen im Verlaufe einer Endocarditis ulcerosa maligna niemals ein Schüttelfrost aufzutreten braucht. Ich fürchte nicht, dass bei dem letzterwähnten Falle jemand einwendet, dass die Schüttelfröste in der

1) Heubner, Ueber den Verlauf des Fiebers bei pyämischen Krankheiten. Arch. d. Heilkunde. 1868. 5. 289. Vergl. auch Wunderlich, C. A, Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten. Leipzig 1868. 5. 344.

Klinik vielleicht übersehen worden sein könnten, was thatsächlich nicht der Fall ist. Ebenso ist naturgemäss jeder Einspruch gegen die in dem vorerwähnten Falle täglich aufgetretenen Schüttelfröste unbedingt ausgeschlossen. Man wird sich angesichts solcher Beobachtungen, wenngleich bei der Endocarditis ulcerosa maligna Schüttelfröste und metastatische Abscessbildungen bei demselben Kranken oft genug neben einander vorkommen, die Frage vorlegen müssen, ob denn zwischen diesen beiden Krankheitserscheinungen ein nothwendiger Causalnexus zuzulassen ist? Das Nebeneinandervorkommen zweier Symptome berechtigt uns noch lange nicht, sie von einander ohne Weiteres abhängig sein zu lassen. Wenn wir demnach nicht in der Lage sind, den Schüttelfrost, selbst wenn er sich bei der malignen ulcerösen Endocarditis häufig wiederholt, als einen Beweis für die Entwickelung von metastatischen Abscessen ansehen zu dürfen — darüber, dass bei der Endocarditis ulcerosa maligna Schüttelfröste fehlen können, sind wohl die meisten Beobachter einig —, so entsteht die Frage, unter welchen Umständen Schüttelfröste bei der Endocarditis ulcerosa maligna zur Entwickelung kommen? Dass es sich dabei nicht etwa um ein zufälliges Ereigniss handelt, braucht wohl nicht erst besonders betont zu werden. Wie die mitgetheilten Beobachtungen ergeben, haben bei ihnen im Uebrigen Schüttelfröste und metastatische Abscesse eine sehr untergeordnete Rolle gespielt.

In der Beobachtung 6 — M. aus N. (s. Curve 5) — wird von dem behandelnden Arzte von einem Schüttelfroste berichtet, welchen der Patient etwa 3 Wochen nach dem Beginne der Krankheit überstanden hatte. Metastatische Abscesse waren auch in diesem Falle nicht vorhanden. Indem ich darauf verzichte, die einzelnen Fälle betreffs des Vorkommens von Schüttelfrösten und metastatischen Abscessen weiter durchzugehen, weil dadurch etwas neues sich nicht ergeben würde, sei betreffs der letzteren hier nur noch erwähnt, dass verhältnissmässig am häufigsten sogenannte Ausscheidungsheerde in den Nieren beobachtet wurden, wie man sie bei einer Reihe von anderen Krankheiten in der Niere auftreten sieht,[1]) wo an dem Transport von Mikroorganismen durch das Blut nicht zu zweifeln ist, so, abgesehen von der Pyämie und der Endocarditis ulcerosa maligna, bei dem Erysipel, bei der Phlegmone u. s. w. Es mag hier nur bemerkt werden, dass Coccenheerde in den Nieren

1) Cf. Orth, J., Ueber die Ausscheidung abnormer körperlicher Bestandtheile durch die Nieren. Verhandl. der Naturforscherversammlung in Bremen. Theil II. Leipzig 1891. S. 185.

neulich auch bei einer auf meiner Klinik an Typhus abdominalis gestorbenen Patientin bei der Section constatirt worden sind. Weder in diesem Falle ist es zu anderen Metastasen gekommen, noch braucht dies überhaupt der Fall zu sein. Zur Entwickelung von Schüttelfrösten braucht es deshalb ebensowenig zu kommen. Die Bedingungen, unter denen es zu dem Auftreten von Schüttelfrösten bei Krankheiten kommt, dürften recht verschiedene sein. Es liegt ja nahe genug, dabei an eine specifische Giftwirkung auf bestimmte Nervencentren zu denken, wie dies von Adamkiewicz[1]) exemplificirt worden ist; ausser solchen chemischen Wirkungen spielen aber wahrscheinlich doch auch mechanische Verhältnisse, wie sie z. B. durch die embolische Einschwemmung von einfachen Thromben veranlasst werden, sowie auch individuelle Verhältnisse, sowie der Umstand, ob die Temperatur schnell oder langsam ansteigt, eine gewiss nicht zu unterschätzende Rolle. Wir wissen, dass z. B., ganz abgesehen von Altersunterschieden, verschiedene Individuen gegenüber der Einwirkung von Giften mannigfache Abweichungen zeigen. Dass natürlich die Menge des in den Körper eingedrungenen Giftes dabei nicht bedeutungslos ist, braucht nicht erst weitläufiger betont zu werden. Leube[2]) hat sogar, wenigstens im Allgemeinen und gewiss nicht mit Unrecht den Satz vertreten, dass es bei der septischen Endocarditis weniger auf die Art, als auf die Schwere der Infection ankommt, ob sie leicht oder schwer verläuft. Unter den bei der Beurtheilung der Schwere eines Krankheitsprocesses in Betracht kommenden Factoren steht gewiss der Temperaturverlauf und dabei auch u. A. das Auftreten von Schüttelfrösten, sowie die Höhe des Fiebers sicher nicht in letzter Reihe. Jürgensen[3]) hat freilich die Bedeutung der Temperatursteigerung für den Ausgang bei der kryptogenetischen Septicopyämie nicht hoch geschätzt und glaubt sogar, dass es nicht viele Fälle geben wird, wo aus der Erhöhung der Körperwärme eine unmittelbare Gefahr erwächst. Im Allgemeinen dürften auch hier wieder eine Reihe von Factoren mitspielen, so z. B. die Dauer der hohen Temperaturen, die Grösse der Remissionen, die Dauer der Intermissionen und Exacerbationen, die Beschaffenheit der die Temperaturerhöhung bedingenden Ursache, wofür so viele klinische Beobachtungen sprechen. Es ist bekanntlich nicht gleichgültig für die Prognose, bei welcher Krankheit

1) Adamkiewicz, Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 40. S. 885.

2) Leube, W. l. c. S. 19.

3) Jürgensen, Verhandl. d. 7. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden 1888. S. 318.

42 Grad Temperatur beobachtet werden. In meiner Beobachtung 4 — Krüger (s. Curve 4) — wurde kurz vor dem Tode die höchste Temperatur, welche ich bei der Endocarditis ulcerosa maligna beobachtet habe, notirt. Sie betrug am Morgen des Todestages in der Achselhöhle 42,5; am Nachmittag desselben Tages erfolgte der Tod, die Temperatur beim Eintritt des Todes, im Rectum gemessen. betrug 43,2; die höchste von Jürgensen bei der kryptogenetischen Septicopyämie beobachtete Temperatur betrug 43, es ist nicht angegeben, ob das betroffene Individuum genesen ist. Die Angabe von S. Laache, dass bei den protrahirten Fällen von kryptogenetischer Septicopyämie die Temperatur auffallend niedrig sei, wird durch meine Beobachtungen von Endocarditis ulcerosa maligna bestätigt. — Soviel scheint aus meinen Beobachtungen hervorzugehen, dass die Ansiedelung der Mikroparasiten an dem Klappenapparate des Herzens und deren Folgen einen wesentlichen Einfluss auf den Temperaturgang nicht hat. Dagegen werden naturgemäss durch den Zustand des Herzens bekanntlich ganz wesentlich der Puls und die Athmung und deren Frequenz insbesondere beeinflusst, welche, so lange die Klappen noch nicht afficirt und nicht leistungsunfähig sind, in der Hauptsache dem Temperaturgange folgen. Der Temperaturverlauf hat zwischen der Sepsis, der Pyämie sowie der Septicopyämie in dem Sinne, wie wir heute diese Krankheitsbegriffe umgrenzen, keinerlei characteristische Unterschiede ergeben. Selbst die Schüttelfröste ändern in dieser Beziehung nichts, sie vermögen auch die Etablirung metastatischer Abscesse, sogar solcher von sehr erheblicher Ausdehnung nicht anzuzeigen, wie wir das aus meiner Beobachtung 1 (s. Curve 3) ersehen haben. Auch durch die Betheiligung des Herzens bei den septicopyämischen Processen, welche wir bei der Endocarditis ulcerosa maligna beobachteten, wird dem Temperaturverlaufe ein besonderer typischer Stempel nicht aufgedrückt. Hierbei muss bemerkt werden, dass ich bei der Endocarditis ulcerosa maligna, abgesehen von den vom Herzen ausgehenden oder den durch Verschleppung der in anderen Parthien des Gefässsystems enthaltenen infectiösen Massen in nähere oder entferntere Gefässbahnen entstehenden metastatischen Abscessen, niemals solche gesehen, auch in der Litteratur nicht gefunden habe. Das würde also bedeuten, dass nur die Verschleppung der im Herzen oder der Gefässbahn selbst aufgestapelten Krankheitsproducte, nicht aber die der Krankheitserreger im Stande ist, metastatische Abscesse zu erzeugen. Selbstverständlich ist es für die Entstehungsmöglichkeit solcher metastatischer Abscesse eine conditio sine qua non, dass das be-

treffende verschleppbare Material so umfänglich ist, um die Gefässbahn entweder direct zu verstopfen oder durch Erzeugung von Gerinnungen solche Gefässbahnverstopfungen zu ermöglichen. Darin scheint mir der Unterschied zwischen der Septhämie und Pyämie zu liegen, dass bei ersterer lediglich Giftstoffe entweder in Lösung oder an Mikroben gebunden circuliren, welche weder im Herzen noch in den Gefässbahnen zur Bildung infectiöser Thromben Veranlassung geben, deren Verschleppung im Stande ist, Eiterungsprocesse zu erzeugen. Eine scheinbare Ausnahme bilden nur die von J. Orth beschriebenen Ausscheidungsheerde in den Nieren. Sie erklären sich aber leicht dadurch, dass in den Nieren, den Ausscheidungsorganen auch für abnorme corpusculäre Bestandtheile, die betreffenden Mikroben sich in etwas grösserer Zahl ansammeln und zur Entwickelung der von Orth so treffend geschilderten Heerdchen Veranlassung geben. Anders verhält sich nun die Sache bei der Pyämie. Hier handelt es sich um puriform zerfallene Thromben, welche bei der gewöhnlichen traumatischen Pyämie und bei der kryptogenetischen Septicopyämie in den Venen, bei der Endocarditis maligna im rechten oder im linken Herzen und zwar mit Vorliebe an den Zipfelklappen sitzen. Werden solche puriform zerfallende Thromben aus dem linken Ventrikel fortgeschwemmt, so äussern sie in der Regel nur im Gebiet des Aortensystems ihre deletären Wirkungen, während die aus den Venen und aus dem rechten Herzen stammenden derartigen thrombotischen Massen in die Aeste der Arteria pulmon. eingeschwemmt werden. Die Geschichte unserer Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna lehrt, dass doch eigentlich recht oft dabei keine so grosse Stücke von inficirten Thromben oder von geschwürig zerfallendem Klappengewebe in die Gefässbahn fortgerissen werden, um in den betreffenden Organen Abscesse zu erzeugen. Freilich kann dies auch daran liegen, dass die betreffenden lockeren Massen in so feinen Detritus zerfallen, dass sie die Capillaren des Aortensystems passirend erst in den Nieren, wo sie sich anhäufen, stecken bleiben. Es würden alle Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna, wo solche grössere oder kleinere Abscesse in den Körperorganen fehlen, einfach der Sepsis zuzuzählen sein, während die Fälle, wo solche Abscesse vorliegen in das Gebiet der Septicopyämie zu rechnen sind, denn die Entstehung einer pyämischen Endocarditis ulcerosa maligna hat allemal das Vorhandensein einer Septhämie zur Voraussetzung. Ob man metastatische Heerde in den Nieren für metastatische Abscesse oder für einfache Ausscheidungsheerde zu halten hat, kann vielleicht unter gewissen Umständen

grössere Schwierigkeiten machen, dürfte in der Regel aber wohl leicht sein. Jedenfalls gibt die Temperaturcurve keine sichere Auskunft darüber, ob metastatische Heerde bei der Autopsie zu finden sein werden, sowie darüber, ob es sich um eine Septhämie oder um eine Pyämie oder um eine Septicopyämie handelt. Ebensowenig gestattet die Temperaturcurve einen Rückschluss darauf, ob das Herz bei den eben genannten Affectionen in Folge complicirender Endocarditis in Mitleidenschaft gezogen ist. Man findet nämlich ganz analoge Curven bei einer grossen Reihe von Krankheiten, so z. B. vor Allem bei einer grossen Reihe von Lungenphthisen, wo in der Regel der Tuberkelbacillus nicht als der alleinige Krankheitserreger wirksam ist. R. Koch[1]) sagt, dass man schon aus dem Verhalten der Temperatur auf Secundäraffection mit Streptococcus und anderen pathogenen Mikroorganismen bei der Tuberkulose schliessen könne. Während Petruschky[2]) glaubt, dass bei der Phthise das schwere Bild der Hektik mit seinem Eiter- (septischem) Fieber ebenso in erster Linie durch Streptococcen zu Stande komme, wie die Pyämie und das Puerperalfieber, behaupten freilich andererseits G. Schröder und Fr. Mennes,[3]) dass der Tuberkelpilz allein im Stande sei, Hektik zu machen.

Die letztgenannten Autoren behaupten, dass sich ein Einfluss der in allen Stadien der Tuberkulose im Auswurf neben dem Tuberkelpilz auffindbaren Eitererreger auf das chronische Fieber im Verlaufe der Lungentuberkulose weder durch die gefundene Mikrobenmenge noch durch ihre Virulenz feststellen lässt. Bei der Endocarditis dagegen nimmt Weichselbaum (l. c.) für die in den secundären Herden bestehende Tendenz zur Eiterung (die eitrige Form von Birch-Hirschfeld) den Staphylococcus pyogenes aureus, den Micrococcus endocarditidis rugatus, und den Bacillus endocarditidis capsulatus in Anspruch, während die diphtherische Form von Birch-Hirschfeld, wobei in den secundären Herden mehr der nekrotisch hämorrhagische Charakter hervortritt, nach Weichselbaum's Erfahrungen dem Streptococcus pyogenes, dem Bacillus endocarditidis griseus (Weichselbaum) und Weichselbaum's nicht cultivir-

1) R. Koch, Deutsche med. Wochenschrift 1897 Nr. 14.

2) Petruschky, Deutsche med. Wochenschrift 1893. Nr. 14. (P. erklärt sich den weniger acuten Verlauf der Streptococceninfection bei Tuberkulose und die oft nur subfebrilen Temperaturen mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der nachweisbar geringeren Virulenz der Streptococcen bei den Tuberkulosefällen.)

3) Schröder, G. u. Mennes, Fr., Ueber die Mischinfection bei der chronischen Lungentuberkulose. Bonn 1898.

barem Bacillus zur Last fällt. In der Mitte steht nach Weichselbaum der Pneumococcus endocarditidis, welcher (worauf schon Klebs hingewiesen hat) grosse Klappenauflagerungen bewirkt, was übrigens der Bacillus griseus Weichselbaum und der Micrococcus endocarditidis auch thun. Bei den durch den letzteren Mikroorganismus veranlassten Endocarditiden beobachtete Weichselbaum das Vorhandensein von Hämorrhagien der Haut, sowie des Magens und Darms. Der Tuberkelbacillus concurrirt zwar, soviel ich weiss, in der Pathogenese der sogen. verrucösen Endocarditis, indess bei der der Endocarditis ulcerosa maligna nicht.[1]) Die von Schröder und Mennes über die Ursache des septischen Fiebers bei der Tuberkulose aufgeworfenen Bedenken kommen hier nicht in Frage. Mit den von Weichselbaum aufgeführten pathogenen Mikroben ist die Zahl derer, welche im Herzen bez. auf den Herzklappen sich ansiedeln können, nicht erschöpft. Bei denjenigen Formen der Endocarditis ulcerosa maligna, welche mit Leberabscessen in Folge von Angiocholitis in causaler Beziehung stehen, können die vom Darm in die Gallenwege und von da in die Leberabscesse gelangten Mikroben auch in das Herz fortgeschwemmt werden. Dies beweist eine von Netter und Martha mitgetheilte Beobachtung, wo sich in den Gallenwegen, in den Leberabscessen und in der erkrankten Herzklappe lediglich die gleichen Mikroorganismen, kurze dicke Bacillen fanden, welche dem Darme entstammten, dessen regelmässige Bewohner sie sind.[2]) Eiterungsprocesse waren nirgends nachzuweisen. Hieran schliessen sich die Fälle, wo eine Endocarditis ulcerosa maligna in Folge von Pyorrhoe sich entwickelte, wobei es sich aber, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, meist

1) In einem von Barié (Bullet. soc. méd. des hôp. Julliet 1886) mitgetheilten Falle: endocardite végétante infectieuse des valvules mitrale et tricuspide chez un tuberculent mort de pneumonie etc. fanden sich an den erkrankten Klappen keine Tuberkelbacillen, sondern zahlreiche runde oder eiförmige Mikroben, theils isolirt oder in Ketten. Cornil glaubt, dass die Endocarditis durch Eindringen dieser Pneumococcen in das Blut veranlasst worden sei. (Referirt nach d. Revue des Soc. méd. Paris 1887. T. XXIX. p. 514.)

2) Netter et Martha de l'endocardite végétante-ulcéreuse dans les affections des voies biliaires. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1886. 1. Juillet. T. XVIII) p. 7. Observ. I. 30jährige weibliche Kranke. Diagnose: Leberkolik. Fieber. Infectiöse Endocarditis. Rechtsseitige Pleuritis. Section: Gallenstein. Eitrige Angiocholitis. Endocarditis veget. mitralis. Embolie der Art. pulm. (bronchique) dextr. Milztumor. Culturen wurden mit den Mikroben nicht angelegt. 2 Mäuse wurden mit dem Abscesseiter geimpft. Sie wurden krank, aber blieben am Leben, Meerschweinchen und Kaninchen wurden dadurch nicht geschädigt. Das Fieber war analog dem in unserer 6. Beobachtung (cf. Curve 5).

nicht um reine Gonococcen, sondern um Mischinfectionen gehandelt zu haben scheint.[1]) Nichts desto weniger sind auch trotz der Anwesenheit von Streptococcen metastatische Abscesse nicht beobachtet worden, wenngleich hohes Fieber und wie z. B. in der von Keller aus Bäumler's Klinik publicirten Beobachtung von richtigen Schüttelfrösten eingeleitete Anfälle constatirt worden waren. Die eben erwähnten Fälle sind sehr instructiv. Sie bestätigen vor Allem das, was ich angegeben habe, nämlich, dass trotz des Auftretens von Schüttelfrösten metastatische Abscesse nicht vorhanden zu sein brauchen. Auch die Anwesenheit von eitererregenden Mikroben braucht metastatische Abscesse keineswegs zu bedingen. Die unerlässliche Vorbedingung dazu scheint, wie schon bemerkt, die Anwesenheit von Pfröpfen infectiöser Natur zu sein, welche die betreffende Gefässbahn verstopfen. Die Anordnung der Gefässe, ihre Vertheilung in den Geweben, die Weite der Capillaren u. s. w. möchte dabei auch eine belangreiche Rolle spielen. Kölliker giebt in seiner Gewebelehre in letzterer Beziehung u. A. folgende Zahlen an: Durchmesser der Capillaren 4,5—6,7 μ Nerven, Muskeln, Retina, Peyer'sche Haufen; 6,7—11 μ äussere Haut, Schleimhäute; 9—13 μ Drüsen und Knochen. Indess soll hier auf die der Entwickelung der pyämischen Abscesse Vorschub leistenden Factoren nicht näher eingegangen werden. Jedenfalls ersehen wir, dass die Diagnose der pyämischen Form der Endocarditis ulcerosa maligna ihre grossen Schwierigkeiten hat. Man wird sich füglich zu derselben nur entschliessen dürfen, wenn die metastatischen Herde derartig liegen oder sich durch solche Symptome zweifellos kenntlich machen, dass dadurch allein schon die Diagnose der für die rein pyämische Form der Endocarditis ulcerosa maligna unerlässlichen metastatischen Eiterherde gesichert erscheint. Dass aus den bei der Endocarditis ulcerosa maligna so häufigen Netzhautblutungen, welche, wie Litten gezeigt hat, als eine Theilerscheinung der Sepsis und nicht als ein von der Herzkrankheit abhängiges Symptom aufzufassen sind, nicht auf embolische Vorgänge in den Netzhaut-

1) cf. die Literatur bei Thayer, W. S., u. Blumer, G., The John Hopkin's Hospital Bulletin Nr. 61, April 1896. S. A. (In dem von Th. u. Bl. mitgetheilten Falle handelte es sich wohl um eine reine Gonococceninfection). Keller, R., Deutsch. Arch. f. klin. Medic. Bd. 57 (1896) S. 386 und Stengel, Alfr. (Philadelphia) Univ. med. Magazine. March 1897. S. A., Siegheim (Zeitschr. f. klin. Medic. XXXIV 1898. S. 134). Siegheim konnte weder aus dem Venenblut einer an Endoc. ulc. gonorrhoic. valv. aortae leidenden 31jähr. Frau Gonococcen züchten, noch aus dem der Leiche entnommenen Herzblute, dagegen gelang dies aus den endocarditischen Auflagerungen.

gefässen geschlossen werden darf, mag hier besonders betont werden. Dasselbe gilt von den übrigen Blutungen, z. B. in der Haut, in den Schleimhäuten und in den drüsigen Organen. Es mag hier noch erwähnt werden, dass die Netzhautblutungen nicht als ein zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal zwischen der Endocarditis ulcerosa maligna und Typhus abdominalis anzusehen sind, wie ich aus eigener Erfahrung weiss. Der Fieberverlauf kann den Verdacht rege machen, dass eine pyämische Form besteht, und die Sache stimmt ja auch nicht selten, entbehrt aber durchaus der Zuverlässigkeit. Nur durch den Nachweis der metastatischen Abscesse kann die Diagnose gesichert werden. Die diagnostischen Schwierigkeiten haben zum Theil wenigstens auch diejenigen Autoren wohl empfunden, welche verschiedene klinische Typen der Endocarditis ulcerosa maligna aufgestellt haben. Wir sehen dies z. B. bei Rosenstein (v. Ziemssen's spec. Pathologie VI, S. 88. 2. Aufl. Leipzig 1879), welcher eine typhoide und eine pyämische Form der Endocarditis ulcerosa maligna unterscheidet, während André Petit, (in Traité de médicine von Charcot, Bouchard und Brissaud, T. V. Paris 1893. pg. 186) der diesen Formen noch eine meningitische (Forme méningitique) und eine Forme cardiaque anreiht, sich bei Schilderung der Symptome weit mehr an einen Schematismus hält, welcher mit den thatsächlichen Verhältnissen nicht völlig stimmt. Dass übrigens bei anderen phlebitischen Processen auch das Verhältniss zwischen dem Fieberverlaufe einer- und den Metastasen andererseits manchen Schwankungen unterliegt, ersehen wir aus der Darstellung O. Körner's in seinen „Otitischen Erkrankungen des Hirns, der Hirnhäute und der Blutleiter" (2. Aufl. 1896, Frankfurt a/M.). Hier heisst es gelegentlich der Schilderung der Symptome der phlebitischen Thrombose der Sinus durae matris und der Vena jugularis (l. c. S. 63): „Manchmal erfolgt das Ansteigen der Temperatur ohne Fröste oder statt der Intermissionen kommt es nur zu Remissionen. In seltenen Fällen, namentlich bei Kindern, hat das Fieber nicht den pyämischen Charakter, sondern verläuft ohne Fröste als mässige oder hohe Continua, selbst wenn zahlreiche pyämische Metastasen gesetzt werden." Ferner wird darauf hingewiesen (l. c. S. 88), dass bei der otitischen Pyämie ohne Sinusphlebitis (Pyämie durch Osteophlebitis im Schläfenbeine) bisweilen bei dem charakteristischen pyämischen Fieber die Fröste fehlen und dass es Fälle mit monatelang protrahirtem Verlaufe giebt, die hohe Continua remittens, aber keine pyämische Fiebercurve zeigen. Dementsprechend macht Körner (l. c. S. 90) darauf aufmerksam, dass

unter solchen Umständen, d. h. bei nicht grossen Temperatursprüngen und beim Fehlen der Fröste die Verwechselung mit Typhus leicht sei. Es ist nun freilich bemerkenswerth, dass Körner, indem er gelegentlich der Besprechung der septischen Erkrankungen in Folge von Ohr- und Schläfenbeineiterungen (l. c. S. 93) anführt, dass diese seltenen Fälle sich sehr wesentlich von den pyämischen unterscheiden, folgende differentiell diagnostischen Momente anführt: 1. Im Gegensatze zu der Pyämie sind die septischen Erkrankungen durch einen rapiden, nicht selten in wenigen Tagen tödtlichen Verlauf mit stärkerem Hervortreten allgemeiner Cerebralerscheinungen, namentlich Delirien, ausgezeichnet; 2. das Fieber verläuft bei den septischen Erkrankungen meist als hohe Continua. Schüttelfröste und metastatische Abscesse kommen bei den septischen Erkrankungen wohl vor, fehlen aber in den meisten Fällen. Körner dürfte danach die von ihm verlangte strenge Trennung der otitischen Sepsis von der otitischen Pyämie auf Grund des Fieberverlaufes und der Metastasen nicht wohl aufrecht erhalten können.[1]) Körner würde demnach die differentielle Diagnose zwischen pyämischer und septischer Otitis darin finden, dass sich die Letztere gegenüber der Ersteren durch ihren rapiden Verlauf auszeichne; denn die dabei auftretenden cerebralen Symptome, insbesondere Delirien, werden auch nicht als constante Krankheitserscheinungen bezeichnet. Der rapide Verlauf der otitischen Sepsis kann aber unmöglich in der Sepsis liegen, sondern er muss seinen Grund in dem die Sepsis bedingenden Ohrleiden haben, denn es wird angegeben (A. Petit l. c. p. 199), dass gerade bei den pyämischen Formen der Endocarditis ulcerosa maligna die Entwickelung der Symptome rascher erfolgt und dass der Tod im Mittel zwischen 1—2 Wochen erfolgt.

Wenn man nun die Frage aufwirft, ob es richtig sei, die erwähnten verschiedenen Formen der Endocarditis ulcerosa maligna aufrecht zu erhalten, so muss dies verneint werden. Es handelt sich nämlich bei dieser tückischen Herzkrankheit unter allen Umständen um Sepsis oder Pyämie oder sagen wir, da wir beide, wie aus den vorstehenden Erörterungen sich ergiebt, am Krankenbett nicht mit genügender Schärfe trennen können, weniger präjudicirend

1) Körner führt gelegentlich der Erwähnung der Seltenheit metastatischer Abscesse bei der septischen Otitis an, dass es dabei zuweilen zu septischer Endocarditis kommt. Das stimmt indess nicht mit dem von K. citirten einzigen Belegfalle, wo nicht von einer septischen, sondern nur von einer frischen Endocarditis die Rede ist. (Brieger, Arthur, Zur Pathologie u. Therapie der Sinusthrombose. Dissertation. Würzburg 1892.)

um Septicopyämie, welche aus bisher durchaus nicht immer durchsichtigen Gründen in symptomatologischer Beziehung mancherlei Verschiedenheiten zeigen kann. Die Zulassung einer typhoiden Form der Endocarditis ulcerosa maligna scheint nur insofern einwurfsfrei zu sein, als diese Herzerkrankung thatsächlich zu denen gehört, bei denen ein Status typhosus nicht so selten vorkommt. Petit schreibt dieser Form Hinneigung zu einem längere Zeit (2 - 3 Monate) hingezogenen Verlauf zu, obgleich auch hier Fälle berichtet sind, bei denen nach wenigen Tagen der Tod eingetreten ist. Eine besonders von Osler vertretene meningitische Form der Endocarditis ulcerosa maligna anzunehmen, ist insofern nicht wohl berechtigt, weil wir mit mindestens demselben Rechte eine cerebrale Form annehmen müssten, bei der wir in Folge von grobmateriellen Läsionen des Gehirns selbst Lähmungen und andere nervöse Störungen mit ausgesprochen cerebralem Charakter auftreten sehen. Indessen soll damit nicht gesagt sein, dass nicht Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna vorkommen, bei denen das Krankheitsbild einen ausgesprochen meningitischen Charakter trägt; nichts desto weniger möchte ich mich doch gegen die Zersplitterung erklären, welche durch die Aufstellung so vieler Unterarten bei der gleichen Krankheit entstehen muss. Man würde leicht dahin kommen, z. B. auch eine gastrische, eine intestinale und eine hepatische Form bei dieser Endocarditis zuzulassen. Am seltsamsten berührt nun allerdings die von Petit beliebte Annahme einer besonderen forme cardiaque, welche durch das Vorwiegen der eigentlichen Herzsymptome über die wenig hervortretenden übrigen Erscheinungen, insbesondere das Fieber und die durch die Allgemeininfection bedingten Erscheinungen von Petit begründet wird. Man sollte doch meinen, dass allgemein bei einer so schweren Herzaffection die dadurch bedingten Symptome in dem Vordergrunde stehen müssten. Nur wird man hierbei die durch die Herzaffection bedingten subjectiven und die bei der objectiven Untersuchung des Herzens sich ergebenden Krankheitserscheinungen trennen müssen. Wie ich die Ausführungen von Petit verstehe, rechnet er ganz vorzugsweise mit den Ersteren bei der Aufstellung einer „forme cardiaque", nämlich mit den präcordialen Schmerzen der bis zur Orthopnoe sich steigernden Dyspnoë, mit den Herzpalpitationen, mit den Störungen des „cardio-pulmonalen" Rhythmus, die gewöhnlich mit der Entwicklung sehr beträchtlicher endocardialer Vegetationen (wirkliche sog. Herzpolypen) in causalem Zusammenhange stehen, also der Krankheitsprodukte, welche durch den malignen endocarditischen Process veranlasst

werden. Es spielen aber auch die Herzsymptome, welche lange Zeit vor dem Einsetzen des malignen ulcerösen Processes bestanden haben, eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Beurtheilung der betreffenden Fälle. Wir sehen nämlich bei einem nicht geringen Bruchtheile derselben, wie unsere mitgetheilten Beobachtungen lehren, dass sich die Endocarditis ulcerosa maligna zu einer bereits bestehenden Herzaffection hinzugesellt. Treten zu einem alten Klappenfehler neue Symptome seitens des Herzens hinzu und entwickeln sich überdies schwere Allgemeinsymptome, wie Fieber, Verfall der Kräfte u. s. w., für welche ein anderer Erklärungsgrund nicht gefunden werden kann, so wird man in erster Reihe an die Anwesenheit einer malignen ulcerösen Endocarditis denken müssen. Ich habe oben eine Reihe von Fällen mitgetheilt, wo mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die Diagnose von vornherein, beim Eintritt der Patienten in die Klinik, gestellt werden konnte und wo sie durch die Leichenöffnung bestätigt wurde (cf. Beob. 1, 4 5 und 6). Bei Beobachtung 2 war es erst möglich, die Diagnose der Endocarditis ulcerosa maligna zu machen, nachdem ich den Patienten, welchen ich seit Jahren ärztlich genau überwacht hatte, während seiner letzten Krankheit nahezu einen Monat beobachtet hatte. In der 3. Beobachtung waren zwar Erscheinungen seitens des Herzens bei der Aufnahme des betreffenden Patienten in die Klinik vorhanden, indess liessen sich aus ihnen keine Rückschlüsse darauf machen, ob bezw. welche anatomische valvuläre Veränderungen vorlägen und wo dieselben localisirt seien. In derartigen Fällen wird man sich event. mit der Diagnose einer kryptogenetischen Septicopyämie bescheiden müssen, eine Krankheit, die W. v. Leube meines Erachtens mit vollem Rechte mit der Endocarditis maligna in engste Beziehungen bringt. v. Leube hält dieselbe (l. c. 2b. § 454. 1.—3. Aufl. Leipzig 1893) nämlich für weiter nichts als eine kryptogenetische Septicopyämie, bei der die Localisation des septischen Giftes in erster Linie am Endocard stattgefunden hat und längere Zeit auf das Herz beschränkt bleibt, wobei aber in der Regel von dem bakteriell entzündeten Endocard eine Verschleppung des Giftes in die verschiedenen Organe des Körpers stattfindet. Auch v. Leube spricht sich übrigens dahin aus, die strenge, vom theoretischen Standpunkte aus geforderte Scheidung dieser Processe in septische und pyämische im Wesentlichen aufzugeben und nur für die Fälle die Bezeichnung Septicämie beizubehalten, wo ein eclatanter Fäulnissheerd ohne jedes Auftreten nachweisbarer metastatischer Heerde lediglich eine schwere Allgemeinerkrankung herbeiführt, von Pyämie

aber sollte höchstens dann gesprochen werden, wo multiple eitrige Metastasen von nachweisbaren Eiterdepôts und phlebitisch-thrombotischen Heerden aus auf embolischem Wege zu Stande kommen. So lange ein endocarditischer Process nicht sicher festgestellt ist, wird man natürlich auch eine maligne Endocarditis nicht annehmen dürfen und finden sich nun gar noch andere Symptome, welche das Fieber zu erklären vermögen, so kann die Diagnose auf falsche Fährten kommen. Insbesondere dürfte dies geschehen, wenn die im Verlaufe der kryptogenetischen Pyämie so häufig auftretenden, genügend bekannten, in diagnostischer Beziehung so wichtigen Hautveränderungen, besonders Hautblutungen, fehlen. In dieser Beziehung ist vielleicht der folgende Fall lehrreich, welchen ich freilich selbst nur einmal untersucht habe.

8. Beobachtung. Die nachfolgende Beobachtung, die ich der Gefälligkeit des dirigirenden Arztes der inneren Abtheilung des Landkrankenhauses in Cassel, Herrn Dr. Rosenblath, verdanke, welcher mir die betreffende Patientin einmal (am 23. April 1897) gezeigt hat, betrifft das 30jährige Fräulein Justine E., welche früher niemals erheblich krank, aber familär schwer (Phthise, Herzfehler und Nervenkrankheiten) belastet war. Erst im September 1895 erkrankte Fräulein E. an acutem Gelenkrheumatismus mit Herzerscheinungen, im Sommer 1896 bemerkte sie, dass sie bei längeren Fusstouren leicht ausser Athem kam, Ende 1896 zeigte sich Kurzathmigkeit bei Anstrengungen, Herzklopfen, starke Nachtschweisse, hohe Abendtemperaturen, kein oder nur sehr wenig Husten, langsame Abnahme des Körpergewichtes und leichte Ermüdbarkeit. Die nachfolgenden Notizen sind der Krankengeschichte, die mir Herr College Rosenblath überliess, entnommen. Bei der Aufnahme der Patientin in das Krankenhaus (am 21. Januar 1897) war der Ernährungszustand leidlich, keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme, in den Lungen fanden sich nur einige trockene, nach wenigen Athemzügen verschwindende Rasselgeräusche, das Herz zeigte lediglich eine geringe Verbreiterung nach rechts, an der Herzspitze ein nach den anderen Herzostien sich fortleitendes systolisches Geräusch, der 2. Pulmonalarterienton war accentuirt. Der Harn zeigte eine leichte Eiweisstrübung, der Puls war mässig beschleunigt, ziemlich kräftig. Ueber den Temperaturverlauf gibt die beigefügte Curve Aufschluss (s. Temperaturcurve Nr. 6 auf Taf. III).

Die weitere Beobachtung ergab, dass die Nachtschweisse durch die Medication völlig unbeeinflussbar waren. Die Temperaturcurve lehrt, dass die Temperatur, die bis in die letzte Zeit Abends hoch war, Morgens meist eine normale Höhe zeigte, an einzelnen Tagen bestand Typus inversus. Kurze Zeit nach der Aufnahme der Patientin trat trockener Husten auf, später stellte sich etwas Sputum ein, Tuberkelbacillen wurden in ihm nicht gefunden. Die Untersuchung des Blutes ergab eine mässige Leukocytose. Der Anfangs ziemlich gute Appetit wurde in der letzten Zeit schlecht, erhebliche Stuhlbeschwerden fehlten im Allgemeinen, schliesslich waren zuweilen Durchfälle vorhanden. Zeitweilig bestanden Herzklopfen sowie Schmerzen im Nacken. Die Menses cessirten. Der Puls

veränderte sich nur insofern, als er im Laufe der Zeit ziemlich klein wurde. Es entwickelte sich ein deutlich fühlbarer Milztumor, im Bereiche desselben wurde vielfach Reiben gehört. In den letzten 3 bis 4 Wochen entwickelten sich ausgedehntere Oedeme. In dem Herzbefunde änderte sich nichts. Am 29. Mai trat plötzlich Dyspnoe ein, die im Verlaufe einer Stunde den tödtlichen Ausgang herbeiführte. Als ich die Kranke sah, bestanden nach den von mir damals gemachten Notizen keinerlei Hautaffectionen, insbesondere auch keine Hautblutungen, auch in dem mir von Herrn Collegen Rosenblath freundlichst zur Verfügung gestellten Krankenjournale ist von Hautveränderungen, abgesehen von den erwähnten Oedemen, nicht die Rede. Aus Gründen, welche später auseinandergesetzt werden sollen, hatte ich mich für die Diagnose: „Tuberkulose" bei dem soeben berichteten Falle entschieden. Diese Annahme ergab sich als eine nicht zutreffende, wie durch die Leichenöffnung festgestellt wurde. Ich führe Folgendes aus dem Sectionsbefunde an. Die Beschreibung des Herzbefundes verdanke ich Herrn Collegen Marchand in Marburg. Oedematöse Leiche. In der linken Pleurahöhle ziemlich viel klare gelbe Flüssigkeit, auch die Herzbeutelflüssigkeit ist vermehrt. Herz mässig vergrössert. Beide Ventrikel dilatirt und etwas hypertrophisch. Beide Zipfel der Mitralis sind stark verdickt und deformirt, besonders am freien Rande und an der Vorhofsfläche mit unregelmässig höckrigen, grösstentheils derben Excrescenzen besetzt, die sich über 1 cm erheben und mit Ausnahme einer kleinen Stelle den äusseren Umfang der ganzen Klappenwand wallartig umgeben. Nach dem Vorhofe zu ist die Oberfläche dieser Excrescenzen durch rundliche und unregelmässig gestaltete Vorsprünge gebildet. Die Farbe ist theils graugelblich, theils blassröthlich, Consistenz brüchig. Auch die Chordae tendineae, besonders des vorderen Zipfels, sind theilweise verdickt und mit höckrigen Rauhigkeiten von graugelblicher Farbe besetzt. Auf einem Durchschnitt durch beide Zipfel nach der Härtung in Kaiserling'scher Flüssigkeit zeigt sich das Ostium durch die einander gegenüberliegenden Wucherungen erheblich verengt. Das verdickte Klappengewebe ist zum Theil derb, fibrös und geht ohne scharfe Grenze in die Wucherungen über. An allen 3 Aortenklappen finden sich in der Gegend des Nodulus Arantii ebenfalls höckrige Excrescenzen mit ziemlich breiter Basis, die grösste ist etwa erbsengross. An der hinteren Klappe ist sie von ähnlicher Beschaffenheit wie die der Mitralis. Am Septum ventric. gerade gegenüber dem Rande des vorderen Mitralzipfels der Aortenklappe findet sich ebenfalls eine Gruppe kleinhöckriger Excrescenzen. An feinen mikroskopischen Präparaten, die aus den weicheren thrombotischen Massen auf den Klappen hergestellt worden waren, sah man nach der Färbung mit Carbolfuchsin reichliche Haufen von Coccen, welche vielfach deutliche kettenförmige Anordnung hatten. Beide Lungen von derber Consistenz, lufthaltig, braunroth. Linke Unterlappen comprimirt. Milz 620 gr; 17, 11, 6 cm; der grösste Theil der Oberfläche an der Convexität mit dem Zwerchfell verwachsen. Auf dem Durchschnitte 2 alte Infarcte. In beiden Nieren eine Anzahl Infarcte ohne eine Spur von Einschmelzung.

Epikritische Bemerkungen zur 8. Beobachtung. Der soeben mitgetheilte Fall von Endocarditis ulcerosa maligna

zeichnet sich durch seinen langen Verlauf aus, die Patientin war wegen der zum Tode führenden Krankheit 17 Wochen im Krankenhause, nachdem sie vorher auch schon 3—4 Wochen gleiche Krankheitserscheinungen gehabt hatte. Obgleich, als ich die Patientin am 23. April 1897 sah, ein auf der Basis eines früheren acuten Gelenkrheumatismus entstandener Klappenfehler, der damals gut compensirt war, diagnosticirt werden musste, und obgleich nur spärlicher Auswurf ohne Tuberkelbacillen vorhanden war, glaubte ich doch, dass das lange atypische Fieber (obgleich — wie ich mir notirt hatte — einige Schüttelfröste dagewesen sein sollten) auf tuberkulöser Basis beruhe, und ich konnte mich daher nicht entschliessen, das Fieber auf den Klappenfehler bezw. auf die Endocarditis zurückzuführen. Das ganze Krankheitsbild, besonders die nächtlichen Schweisse, die familiäre Belastung, dazu die Vergesellschaftung mit Pleuritis schienen mir vielmehr für eine tuberkulöse Erkrankung zu sprechen. Auffallend war ferner immerhin auch der gelegentlich auftretende Typus inversus, wenngleich ihm eine ausschlaggebende Bedeutung für die Diagnose der Tuberkulose nicht zugeschrieben werden darf. Bemerkenswerth war auch die lange Dauer des Fiebers. Hautaffectionen, insbesondere auch Hautblutungen, welche bei der kryptogenetischen Septikopyämie und bei der Endocarditis ulcerosa maligna so häufig nachweisbar sind, waren zur Zeit, wo ich die Patientin sah, nicht vorhanden, und sind, nach den mir überlassenen Notizen über den weiteren Verlauf, auch später nicht aufgetreten. Wie schon bemerkt, hatte ich mir aufgeschrieben, dass die Patientin, bevor ich sie sah, einige Male Schüttelfröste gehabt habe. Aus der Leichenöffnung hat sich ergeben, dass Eiterungsprocesse, auch Abscesse metastatischer Natur nicht gefunden wurden. Vielleicht haben die Schüttelfröste zeitlich dem Auftreten der Infarcte in Milz und Nieren entsprochen. Jedenfalls hatte man auf Grund der Schüttelfröste und der entzündlichen Erscheinungen in der Milzgegend daran gedacht, dass hier ein Milzabscess vorliege, der eine operative Behandlung erheischen dürfte, die freilich nicht zur Ausführung gekommen ist.

Sehen wir uns die Krankheitsdauer bei unseren 7 Fällen von maligner ulceröser Endocarditis an, so fallen die in dieser Beziehung bestehenden grossen Schwankungen auf. Die kürzeste Dauer von 12 Tagen wurde bei unserem 4. Falle beobachtet, ihm am nächsten steht der 5. Fall mit einer etwa 14tägigen Krankheitsdauer, dann kommt ein grosser Sprung auf etwa 10 Wochen, bei unserer 1. Beobachtung, während bei unserem 3., bezw. 2., bezw. 6.

und 7. Falle die Krankheitsdauer ca. 15, 17, 18½ und 21 Wochen betrug. Jedenfalls sehen wir, dass die Krankheitsdauer bei unseren 7 Beobachtungen im Vergleiche mit anderen Angaben im Durchschnitt eine ungewöhnlich lange war.[1]) Es ist nicht wohl möglich, einen in dieser Beziehung allgemein gültigen Gesichtspunkt aufzustellen. Im Wesentlichen kann man sagen, dass der Tod bei der

1) Die Krankheitsdauer schwankte auch in den mir aus der Literatur zugänglichen Beobachtungen von Endocarditis ulcerosa maligna in breiten Grenzen, nämlich zwischen 3 Tagen bis 5 Monaten. Ich zweifle aber nicht daran, dass gelegentlich Fälle mit einem weit mehr chronischen Verlaufe vorkommen. (Hierbei sehe ich ganz von den Fällen ab, wo die Krankheit ausnahmsweise einmal zu einer sogenannten Heilung, d. h. zu einer Heilung mit Hinterlassung von chronischen Klappenstörungen führt und welche sich dadurch naturgemäss viel mehr noch in die Länge ziehen können.) Ich führe einen solchen Fall kurz an. Ich habe am 10. April 1898 den betr. 29jähr. Patienten gemeinsam mit dem dirigirenden Arzte des Krankenhauses in Osnabrück Herrn Collegen Pelz gesehen. Nach den Aufzeichnungen, die ich mir damals gemacht. hatte die Krankheit plötzlich seit Anfang December 1897 begonnen und am 24. September 1898 schrieb mir der Herr College Pelz, der den Kranken bis dahin — wo er in seine Heimath nach Thüringen übergesiedelt ist — behandelt hatte, dass in dem weiteren Verlaufe kein neues Krankheitssymptom und besonders keines, was Herrn Coll. Pelz veranlasst hätte, von der von mir gestellten Diagnose: „Endoc. ulcer. maligna" abzugehen, aufgetreten sei. Die Krankheit hatte also, als der Patient die Behandlung des Herrn Coll. Pelz verliess, beinahe 10 Monate gedauert. Ich habe dann nur noch die Nachricht erhalten, dass der Kranke am 14. November 1898 gestorben sei.

Die Leichenöffnung ist meines Wissens zu meinem Bedauern nicht gemacht worden, sonst hätte ich wohl etwas darüber erfahren. Es fehlt also die anatomische Controle. Zur Krankengeschichte nur einige Notizen: Stets sehr schwächlicher Mann, Beginn mit leichten, von Beängstigungen und Palpitationen begleiteten Herzgeräuschen, die allmählich zunahmen, während die Herzbeschwerden sich verminderten, fühlbarer Milztumor, dazu gesellte sich etwas Temperaturerhöhung, gelegentlich etwas über 38. Eine Volumensänderung liess sich im Beginn am Herzen nicht nachweisen. Ich diagnosticirte eine Verlängerung des l. Ventrikels und eine Spur Verbreiterung der Herzresistenz. In Verbindung mit der Auscultation ergab sich die Annahme einer Endoc. valv. mitral. und aortica. Herr College Pelz hatte die Güte, mich über den weiteren Verlauf zu unterrichten. Ich führe aus seinem Bericht vom 24. September 1898 Folgendes an. Herr Dr. Pelz schreibt an mich: „Während in der ersten Zeit nach Ihrem Hiersein nur hin und wieder Fieber vorhanden war, wich dasselbe späterhin garnicht, Abends stellte sich die Temperatur fast regelmässig auf 38—39 Grad. Am Herzen waren die früheren Erscheinungen vorhanden. Die Milz war stets fühlbar, eine Zeit lang war sie noch stärker angeschwollen. Von Seiten der Lungen waren weder subjective noch objective Zeichen einer Erkrankung nachweisbar. Zuweilen wurde über Herzklopfen und Aussetzen des Pulses geklagt. Das Krankheitsbild wurde beherrscht durch ein grosses Schwächegefühl, das den Kranken nöthigte stets im Bette die Rückenlage einzunehmen. Er konnte sich nicht activ bewegen, sogar passive Bewegungen bewirkten bei ihm oft das Gefühl der Erstickung und der Herzschwäche. Der Urin war frei von Eiweiss und Zucker."

Endocarditis ulcerosa maligna am häufigsten durch die fortschreitende Allgemein-Infection in Folge der dabei sich entwickelnden Herzschwäche unter hochgradigster Entkräftung und schliesslichem Coma erfolgt, weniger häufig kommen anscheinend die durch embolische Processe vermittelten und endlich die in Folge irgend einer Complication auftretenden Todesfälle in Betracht. Die verschiedenen ätiologischen Momente der Endocarditis ulcerosa maligna können daher nicht ohne Weiteres und unter allen Umständen als determinirend für die Krankheitsdauer angesehen werden. Um in dieser Beziehung etwas leidlich Brauchbares zusammenzubringen, dazu würde ein sehr grosses Material nothwendig sein, wobei immer noch eine Specialisirung, d. h. jedenfalls eine Eintheilung in kleinere Gruppen, sich nicht vermeiden liesse, denn, um hier nur die pyämischen Formen zu erwähnen, sofern sie sich überhaupt während des Lebens als solche kenntlich machen, so wird es doch zweifellos für die Krankheitsdauer nicht gleichgültig sein, in welchen Organen sich metastatische Heerde entwickeln. Sicher aber werden diese Mittheilungen das Ihrige dazu beitragen, die Thatsache sicher zu stellen, dass weit häufiger, als man bisher angenommen hat, chronische Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna vorkommen. Nach dem früheren Sprachgebrauch, wo man eine länger als 40 Tage dauernde Krankheit als chronisch bezeichnete, würde man sogar von einzelnen exquisit chronischen, bösartigen, geschwürigen Endocarditiden reden dürfen. Die Frage, welche Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna die grösste Neigung zu dem chronischen Verlaufe haben, wird man nach dem heutigen Standpunkte unserer Kenntnisse lediglich dahin beantworten können, dass dies die Fälle sind, die einen wenig stürmischen Symptomencomplex zeigen; je geräuschloser die Krankheit verläuft, d. h. je weniger alarmirende Symptome seitens des Allgemeinbefindens und der einzelnen Organe hervortreten, um so länger kann der tückische Process ertragen werden. Freilich muss zugegeben werden, dass jeder Tag und jede Stunde in dieser, so viele Eventualitäten zulassenden, verwickelten Situation plötzlich einen Wandel bringen und den unglücklichen Ausgang in nicht vorauszusehender Weise beschleunigen kann. Wenn also A. Petit sagt, dass die Entwicklung der Symptome sich bei der pyämischen Form schneller vollzieht, so wird diese Annahme durch eine von Petit selbst citirte Beobachtung Osler's, der dabei einen 2—3 Monate langen Verlauf beobachtete, eingeschränkt. Wenn ferner Petit angibt, dass bei der typhoiden Form ein sich länger hinziehender Verlauf weniger selten sei, so sprechen

gegen die allgemeine Richtigkeit dieses Satzes wiederum die von ihm angeführten Beobachtungen, wo der Tod am 3. oder am 5. oder am 8. Tage eintrat. In meiner Klinik ist auch ein solcher Fall mit sehr schnellem tödtlichem Verlauf beobachtet worden. Von dem ersten Unwohlsein bis zum Tode waren längstens 10 Tage vergangen. Bei diesem Falle, der klinisch als der typhoiden Form zugehörig erschien, lehrte übrigens die Section, dass es sich dabei um einen zur pyämischen Form zuzuzählenden Fall handelte.

Ich theile diesen Fall hier in Kürze mit.

9. Beobachtung. Der Knecht Gerhard Bartels, 23 Jahre alt, aus Grone bei Göttingen, wurde während meiner Ferienreise am 1. September 1898 in meine Klinik aufgenommen.

Betreffs der Vorgeschichte war nur herauszubekommen, dass der Patient 8 Tage vorher plötzlich umgefallen sei und sich seitdem schlecht gefühlt habe, am 31. August sei er Nachmittags besinnungslos geworden.

Die Untersuchung ergab am 1. September Nachmittags in der Klinik 40,1°, 120 kleine, leicht unterdrückbare Pulse und 28 Respirationen. Der mässig genährte junge Mann war benommen und reagirte auch auf Anrufen nicht. Der Spitzenstoss und die Herzresistenz gingen etwas über die linke Mamillarlinie heraus, nach rechts bewegte sich die Herzresistenz in normalen Grenzen. Die Herztöne waren rein. Die Milz liess sich wegen starker Tympanie des Darmes nicht abgrenzen. In der Ileocöcalgegend wurde gelegentlich etwas Gurren hörbar. Der Urin enthielt eine reichliche Menge Eiweiss. Am 2. September getalteten sich, während im Uebrigen die Verhältnisse sich wie am Tage vorher verhielten, Körpertemperatur, Puls- und Athmungsfrequenz folgendermaassen: Früh 39,8°, 128, 40, Abends 41,3°, 148, 48. In der Nacht vom 2. zum 3. September erfolgte der Tod.

Die **Sectionsdiagnose** (Obducent: Herr Priv.-Doc. Dr. Aschoff) lautete: Recurrirende Endocarditis mitralis und aortica, pyämische Abscesse in dem Herzen und in den Luftwegen, den Lungen, der Milz, den Nieren, der Leber mit gröberen Infarctbildungen, in den 3 letztgenannten Organen. Multiple Abscesse und embolische Geschwürsbildungen in der Darmschleimhaut. Alte Verwachsungen zwischen den Pleurablättern rechts, totale Synechie des Herzbeutels, Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel. Icterische Färbung der Haut und des Fettgewebes. — In den Auflagerungen der Mitralis, sowie in den Parietalthromben im Herzen und in den Nieren wurden nach Gram färbbare Coccen nachgewiesen.

Epikritische Bemerkungen zur 9. Beobachtung. Es handelte sich in dem vorstehend mitgetheilten Falle um eine Endocarditis ulcerosa maligna acuta, die unter typhusartigen Symptomen tödtlich geendet hatte. Da die Section des Gehirns leider nicht gemacht werden durfte, musste natürlich die Frage unbeantwortet bleiben, ob die schweren Hirnerscheinungen lediglich als eine Theilerscheinung der allgemeinen septischen Vergiftung anzu-

sehen, oder ob sie die Folge einer durch die septicopyämische Vergiftung bedingten materiellen, grob anatomisch nachweisbaren Erkrankung des Gehirns gewesen sind. Wäre letzteres der Fall gewesen, müsste man auf Grund der Leichenöffnung den Fall zu der pyämischen Form der Endocarditis ulcerosa maligna rechnen, wäre ersteres der Fall gewesen, zählte diese Beobachtung nach dem Ergebniss der Autopsie zwar auch zur pyämischen Form, aber vom klinischen Standpunkte aus müsste man sie immerhin zu der typhoiden Form zählen, weil der Verlauf der Krankheit die Anwesenheit der metastatischen Heerde nicht einmal ahnen liess, und weil sich seitens des Gehirns keine Symptome zeigten, welche einen bestimmten Rückschluss auf eine grobanatomisch nachweisbare Veränderung des Schädelinhaltes gerechtfertigt hätten. Jedenfalls ersieht der Leser hieraus, dass die Gruppirung der Fälle von Endocarditis ulcerosa maligna in verschiedene Unterabtheilungen auf Grund der Symptome keineswegs in der Praxis so einfach ist, wie dies oft gedacht zu werden scheint. Die Natur hat eben keine Neigung, sich unserem Schematismus immer anzupassen. In unserem Falle ist man zu derartigen Ueberlegungen, welche Form der Endocarditis ulcerosa maligna vorliege, garnicht gekommen, weil eine Endocarditis auf Grund der vorhandenen Untersuchungsergebnisse nicht diagnosticirt werden konnte. Auch Hautblutungen fehlten durchaus. Man hatte die Annahme eines Typhus abdominalis nach der Sachlage für das Richtigere gehalten. Der rasche Tod des Kranken verhinderte die Anstellung der Widal'schen Reaction.

Dieser zuletzt mitgetheilte Fall gibt mir gleichzeitig Gelegenheit, nicht nur die differentielle Diagnose zwischen Typhus abdominalis und Endocarditis ulcerosa maligna ins Auge zu fassen, sondern auch die allgemeinere, schon oben (s. S. 239) angeregte Frage, ob es uns gelingen kann, durch Aufsuchung der mikroparasitären Krankheitserreger der septicopyämischen Form der Endocarditis im Organismus in ätiologischer — demnächst aber hoffentlich auch in therapeutischer — Beziehung näher zu treten. Was nun den ersten Theil der Frage anlangt, nämlich die Ermöglichung der Typhusdiagnose, wo sie sonst nicht gestellt werden kann, so ist auch in meiner Klinik der Werth der Widal'schen Serumreaction vielfach erprobt worden. Ich führe als Belegfall eine Beobachtung meiner Klinik kurz an:

10. Beobachtung. Der 29jährige Kaufmann Heinrich Müller aus W., welcher bis auf Scharlachfieber als Kind stets gesund gewesen sein will, erkrankte am 30. März 1898 unter Schüttelfrost. Am 2. April

traten Rückenschmerzen auf und der Kranke wurde, angeblich von seinem Arzte, wegen einer Nierengeschwulst in die hiesige chirurg. Klinik geschickt. Es bestand hohes Fieber mit geringen Remissionen und wegen Verdachtes auf ein Empyem wurde, indess ohne Ergebniss, dort eine Probepunction des Thorax gemacht. Der Patient wurde sodann in meine Klinik transferirt. Am 5. April trat Husten auf, am 8. April war über dem rechten Unterlappen hinten Dämpfung mit entferntem bronchialen Athmen und Reiben nachweisbar, der rechte Oberlappen war frei. Links hinten wurden überall Rasselgeräusche gehört, an einzelnen Partien bestand umschriebene Dämpfung, links vorn waren weder auscultatorische noch percutorische Veränderungen nachweisbar. Am Herzen nichts Krankhaftes. Auswurf zum Theil schaumig sanguinolent, im Uebrigen eitrig-schleimig in Münzenform, Tuberkelbacillen wurden im Auswurfe nicht gefunden; Milztumor, geringe Albuminurie, keine Cylindrurie. Am 13. April war die Temperatur etwas gesunken, es bestand aber ausgesprochener Status typhosus. Stuhl dünn, braun gefärbt. Es wurde nun von einer reinen Typhusagarstrichcultur eine Bouillencultur angelegt und zu dieser in dem üblichen Verhältniss 1 : 40 Blutserum des Patienten hinzugesetzt. Sowohl die makroskopische wie auch die mikroskopische Untersuchung ergaben ein durchaus negatives Resultat der Widal'schen Serumreaction. Wir schlossen danach, dass ein Typhus abdom. die Ursache des Status typhosus nicht sei. Das Röhrchen, welches die Mischung der Typhusbacillenbouilloncultur mit dem Blutserum des Pat. in der angegebenen Concentration enthielt, wurde nun für einige Tage in den Brütapparat gebracht. Als man nachher ein Deckglaspräparat aus dem in dem Röhrchen enthaltenen Gemisch anfertigte, fanden sich darin nicht nur Typhusbacillen, sondern es waren ausserdem auch Coccenketten gewachsen. Man übertrug nun eine Oese des in dem Röhrchen enthaltenen Gemisches in Bouillon. Nach 24 Stunden war die letztere in dem ebenfalls in den Brütofen gestellt gewesenen Röhrchen noch klar, am Grunde des Röhrchens lagen Flöckchen, die aus Coccenketten bestanden. Eine aus dieser Bouillon angelegte Plattencultur zeigte gleichfalls nur Coccencolonien. Am 15. April hatte sich bei dem betreffenden Kranken die Dämpfung über dem rechten Unterlappen etwas vermindert. Das Sputum war etwas reichlicher geworden, es erschien flüssig, in der Flüssigkeit schwammen eitrige Massen, Tuberkelbacillen wurden auch jetzt nicht gefunden. Am 16. April erfolgte die Entfieberung. Die localen Erscheinungen und der Katarrh wurden allmählich rückgängig und bevor dies noch vollkommen geschehen war, erbat der Patient, der guten Appetit hatte und der sich auch sonst subjectiv völlig wohl fühlte, seine Entlassung.

Diese Beobachtung ist lehrreich genug. Man darf aus ihr wenigstens so viel auf Grund der von meinem Assistenten Herrn Dr. Waldvogel[1]) angestellten, soeben erwähnten bakteriologischen Untersuchung des Blutes schliessen, dass es sich dabei um eine Allgemeininfection mit Streptococcen gehandelt hat, und auf Grund der durch die klinische Untersuchung der Lungen in ihnen

1) Waldvogel, Ueber das Wachsthum des Streptococcus longus in Bouillon. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. Bd. XV. Nr. 22.

gefundenen Veränderungen darf weiter mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, dass es sich dabei um eine Streptococcenpneumonie gehandelt hat. Die Untersuchung des Sputums hätte bei der grossen Zahl von Mikroben, die die Mundhöhle beherbergt, einen derartigen Rückschluss auf die Aetiologie der Lungenveränderungen nicht wohl zugelassen, während deren Natur mit Hülfe der physikalischen Untersuchungsmethoden mit voller Sicherheit zu erschliessen war. Würde es nun z. B. in diesem Falle leicht gewesen sein, aus dem während des Lebens erwiesenen Streptococcengehalte des Blutes festzustellen, dass eine Streptococcenveränderung der Herzklappen bestehe? Vorausgesetzt, dass die betreffenden Streptococcen wirklich endocarditische Veränderungen erzeugen können, würde ein derartiger Schluss, dass in dem concreten Falle wirklich eine Endocarditis streptococcica vorliege, doch nur dann gerechtfertigt sein, wofern sich seitens des Herzens die unzweifelhaften klinischen Zeichen einer Endocarditis nachweisen liessen. Jedenfalls dürfte es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unübersteigliche Schwierigkeiten haben, durch Aufsuchung der mikroparasitären Krankheitserreger im Organismus sc. im Blute die Frage zu entscheiden, um welche Form der Endocarditis ulcerosa maligna in ätiologischer Beziehung es sich handelt, d. h. sich darüber schlüssig zu machen, welche pathogenen Mikroparasiten die Zerstörungsarbeit an den Herzklappen leisten, obgleich zahlreiche tüchtige Arbeiten in den letzten Jahren in dieser Richtung gerade unter Rücksichtnahme auf die bakteriologische Untersuchung erschienen sind.

Es ist hier nicht der Ort, auf die betreffende Literatur ausführlicher einzugehen, Masius und Beco haben in ihrem „Beitrage zum klinischen Studium der septicämischen Formen der Staphylococcie“ (S. A. a. d. revue de médec. vol. 17. — 1897 —) eine Reihe der betreffenden Arbeiten aufgezählt, denen sie aus eigener Erfahrung selbst 2 Thatsachen hinzugefügt haben, auf Grund deren die Verfasser mit Wärme für den wirklichen Nutzen der beim Lebenden ausgeführten bakteriologischen Untersuchung des Blutes eintreten. Bei dem 2., von den Verfassern beschriebenen Falle, wo inmitten eines infectiösen Symptomencomplexes plötzlich eine Endocarditis auftrat, erschien die Situation verhältnissmässig zwar recht einfach, indess gewann die Diagnose doch jedenfalls nach der Blutuntersuchung dadurch eine grössere Genauigkeit, als dabei festgestellt worden war, dass das Blut eine Art Nährboden bildete, auf welchem der Staphylococcus wucherte. Ich glaube freilich auch,

dass die Zeit noch nicht gekommen ist, wo es möglich ist, durch Feststellung der Krankheitserreger mittelst der Blutuntersuchung eine Eintheilung der verschiedenen Formen der Endocarditis ulcerosa maligna zu schaffen, welche der Kritik in leidlich befriedigender Weise Stand zu halten vermag.

Indessen wird bei richtiger Fragestellung, natürlich eine sorgsame Ausführung der technischen Encheiresen vorausgesetzt, in einer Reihe von Fällen auch bei der Endocarditis ulcerosa maligna die bakteriologische Blutuntersuchung die Erkenntniss zu fördern im Stande sein. Es werden damit nicht nur eine Reihe anderer wichtiger Symptome, wie z. B. die Anwesenheit von Fieber, in ihrer diagnostischen Bedeutung richtiger taxirt werden, sondern es wird auch allmählich die bakteriologische Blutuntersuchung eine durchaus selbständige Bedeutung gewinnen müssen, was dem nicht zweifelhaft sein dürfte, welcher ohne Voreingenommenheit die Erfolge der bakteriologischen Untersuchung des Blutes zu übersehen bemüht ist.

Stellen wir zum Schlusse die Folgerungen zusammen, die sich betreffs der klinischen Geschichte der Endocarditis ulcerosa maligna aus den vorstehend mitgetheilten Beobachtungen und Ueberlegungen ergeben, so darf man

1. auch bei dieser Krankheit einen acuten, subacuten und chronischen Verlauf unterscheiden. Ein bestimmter constanter symptomatologischer Stempel wird dadurch den betreffenden Fällen nicht aufgedrückt. Je früher ceteris paribus bei dieser Krankheit schwere Hirnerscheinungen hervortreten, um so rascher scheint die Krankheit auf das tödtliche Ende loszugehen.

2. Als klassisches Symptom für die Malignität eines endocarditischen Processes an den Herzklappen ist nicht etwa eine besondere Artung der localen, d. h. der Herzsymptome selbst, sondern die Gestaltung der Allgemeinsymptome anzusehen. In erster Reihe steht der Fieberverlauf, der sich nicht sowohl durch abnorm hohe Temperaturen, sondern durch grosse Temperatursprünge und ein sonstiges gänzlich atypisches Verhalten auszeichnet und wobei überdies manchmal auch ein sogenannter Typus inversus des Fiebers vorkommt. Lassen sich endocarditische Veränderungen nicht nachweisen, auch keine anderen, das Fieber erklärende Localisationen auffinden, so wird man sich, was nicht selten der Fall ist, mit der Diagnose einer kryptogenetischen Septicopyämie begnügen müssen. Sind aber eine oder gar mehrere Localisationen vorhanden, auf welche das Fieber bezogen werden kann, so werden sich unter

Umständen sehr erhebliche, nicht selten unlösbare Schwierigkeiten für eine richtige Würdigung der Sachlage ergeben.

3. Betreffs der Verwerthung der Schüttelfröste bei der Diagnose „Endocarditis ulcerosa maligna" bezw. „kryptogenetische Septicopyämie" ergaben sich aus meinen Beobachtungen folgende Regeln: Aus einem oder aus mehreren initialen Schüttelfrösten darf ein diagnostischer Rückschluss überhaupt nicht gemacht werden; aber auch aus den häufig wiederkehrenden, gleichgültig ob mehr oder weniger typisch auftretenden oder vollkommen unregelmässig — atypisch, erratisch — sich einstellenden Schüttelfrösten lässt sich weder die Anwesenheit von metastatischen Abscessen noch auch von einfachen, zu Infarktbildung Veranlassung gebenden embolischen Processen mit irgend welcher Sicherheit diagnosticiren. Selbst sehr zahlreiche, wochenlang fast täglich wiederkehrende Schüttelfröste können (cfr. 3. Beobachtung) mit Sicherheit als ein diagnastisches Kriterium für metastatische Abscesse bei der Endocarditis ulcerosa maligna nicht angesehen werden. Sie dürfen demgemäss natürlich auch nicht als sicheres Zeichen der pyämischen Form dieser Krankheit verwerthet werden. Letztere Form darf nur dann angenommen werden, wenn die metastatischen Eiterungen an der Hand anderer Kriterien erkennbar sind.

4. Die Diagnose der thyphoiden Form der Endocarditis ulcerosa maligna ist nur daun zulässig, wenn zu erweisen ist, dass andere Krankheitsprocesse nicht vorliegen, welche unabhängig von der bestehenden Endocarditis ulcerosa maligna einen Status typhosus bedingen. Es müssen also, um die Diagnose der typhoiden Form dieser Krankheit stellen zu können, alle Krankheitsprocesse ausgeschlossen werden, die gelegentlich auch einen Status typhosus bedingen. Indes ist damit noch nicht entschieden, ob der typhoide Zustand eine Theilerscheinung der allgemeinen Blutvergiftung bezw. von deren Einwirkung auf das Gehirn abhängig ist, oder ob der typhoide Zustand durch eine materielle Schädigung des Gehirns in Folge metastatischer Eiterungen im Schädelinneren bedingt wird. In solchen Fällen dürfte, wie dies z. B., freilich unter anderen Verhältnissen, in Beobachtung 10 exemplificirt worden ist, wenigstens manchmal die bakteriologische Blutuntersuchung und die Untersuchung gewisser Krankheitsproducte (z. B. die Untersuchung der bei Lumbalpunctionen gewonnenen Flüssigkeiten) zur Klärung der Sachlage nicht unwesentlich beitragen, insbesondere aber auch darüber, ob sich Eiterungsprocesse in dem Organismus des betreffenden Kranken vollziehen.

IX.

Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten.

Aus der medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Professor Dr. Curschmann in Leipzig.

Von

Dr. Max Freudweiler,
aus Zürich.

(Mit Tafel IV—VII.)

Der Mangel positiver Kenntnisse über das Wesen der Gicht spielt sich auch auf jene Gebiete über, die einer directen Untersuchung zugänglicher erscheinen, als die Verhältnisse des Stoffwechsels.

Wie wenig Einblick wir heute in jene Vorgänge haben, die zu den der harnsauren Diathese eigenen krystallinischen Ablagerungen führen, wird am treffendsten durch die grosse Zahl der Theorien illustrirt, die, die Gicht im Allgemeinen behandelnd, auch die Gichtknoten in den Bereich ihrer Erörterungen einschliessen.

Wenn wir die verschiedenen Auffassungen überblicken, durch die man Ursache und Wesen der Gichtknoten aufklären will, so finden wir die Autoren im grossen Ganzen in zwei Lager getheilt. Auf der einen Seite stehen Garrod[1]) und seine Schüler, die daran festhalten, dass die Ausscheidung krystallinischer harnsaurer Salze in das lebende Gewebe einer Uebersättigung der Körperflüssigkeiten mit Harnsäure zuzuschreiben sei. Diese Richtung hält die Meinung aufrecht, dass das Primäre in der Entwicklung der Gichtknoten die Einlagerung der Krystalle ist und führt dementsprechend die Gewebsnekrose auf die schädigende Wirkung der Krystalle zurück. Dem entgegen behaupten Ebstein[2]) und eine Reihe anderer Autoren der neueren Zeit, am ausgesprochensten v. Noorden[3]) und

1) Garrod, Natur und Behandlung der Gicht. Uebersetzt von Eisenmann, Würzburg 1861.

2) Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.

3) v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1892.

Klemperer[1]), dass die im Gichtknoten sich zeigende Gewebsnekrose die primäre Erscheinung ist und dass die Einlagerung harnsaurer Salze sich nur auf Grund einer vorausgehenden Nekrose oder der Nekrose ähnlichen Schädigung des Gewebes erklären lässt. Einstimmigkeit herrscht auf beiden Seiten nur im Princip der Frage, während hüben wie drüben kaum ein Autor die specielleren Auslegungen des anderen anerkennt.

Diese Mannigfaltigkeit der Ansichten selbst in den grundlegendsten Fragen findet eine berechtigte Entschuldigung. Wo die Thatsachen noch so vereinzelt sind, ist ein besserer Stand unserer Erkenntniss nicht zu erwarten.

Unser positives Wissen von den Gichtknoten beschränkt sich auf die Wollaston'sche Erkennung der harnsauren Salze und auf das pathologisch-anatomische Bild, das die alten abgekapselten Knoten bieten.

Für die klinische Erscheinung des acuten Entzündungsprocesses, als deren Residuum die krystallinischen Ablagerungen gefunden werden, fehlt uns die anatomische Grundlage. Wir wissen nicht, ob hier schon Harnsäurekrystalle zu finden sind und ob sie in der gleichen Form wie im alten Knoten auftreten. Es ist bekannt, dass Gichtknoten auch ohne Entzündung, ganz langsam entstehen können, wir wissen aber nicht, ob auch anatomische Unterschiede zwischen den auf verschiedene Weise entstandenen Einlagerungen bestehen, ob und inwieweit die lebende Zelle bei der gichtischen Entzündung eine Rolle spielt, ist ebenfalls noch unbekannt. Auch die Kenntniss von der Rückbildung der gichtischen Heerde fehlt uns. Man gibt allgemein die Möglichkeit zu, dass Gichtknoten kleiner werden, ja verschwinden können, man weiss aber nicht, welcher Process dieser Erscheinung zu Grunde liegt.

Es ist bekannt, dass die Gicht zu krystallinischen Ablagerungen in allen möglichen Geweben führen kann. Die Gelenke sind am häufigsten befallen, aber annähernd ebenso oft findet man in den vorgeschritteneren Fällen Harnsäuredeposita in den Sehnen, im Unterhautzellgewebe u. s. w. Ob allen diesen Ablagerungen die gleiche Ursache und der gleiche Entstehungsprocess zu Grunde liegt, wissen wir nicht. Man ist im Allgemeinen geneigt, die Ergebnisse chemischer und anatomischer Untersuchung der einen Art von Gichtheerden auf die übrigen Deposita zu übertragen, und ihre Verschiedenheit nur durch die verschiedene anatomische Lage zu er-

1) Klemperer, Zur Pathologie u. Therapie der Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1895 p. 655.

klären. Die Richtigkeit dieser Annahme ist wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen.

Diese Streiflichter dürften genügen, darauf hinzuweisen, dass wir selbst in jene Erscheinungen der Gicht noch keinen Einblick haben, die so klar zu Tage zu liegen scheinen. Es ist also nicht zu verwundern, dass wir heute noch nicht wissen, was harnsaure Diathese ist.

Der directeste Weg hierzu wäre der der dauernden mikroskopischen Controle menschlicher Gichtknoten. Es liegt aber in der Natur der Sache, dass der gichtische Mensch zu einer Untersuchung dieser Art niemals Gelegenheit bieten würde. Wir sind somit auf das Thierexperiment angewiesen.

Versuche, Gichtknoten an Menschen und Thieren zu erzeugen, sind schon öfters gemacht worden. Am bekanntesten sind die Versuche, bei Hähnen durch Unterbindung der Uretheren eine Harnsäurestauung zu erzeugen, die zur Ablagerung krystallinischer Harnsäure in den verschiedensten Organen führt. Galvani[1]) hatte diese Versuche zuerst ausgeführt. Neben einer Reihe anderer Autoren haben sie Ebstein[2]) und in neuerer Zeit besonders Lichatscheff[3]) wiederholt. Zum gleichen Ziele führen Verödungen der Nieren durch chromsaure Salze, Versuche, wie sie ebenfalls Ebstein[4]) unternommen.

Selbstverständlich handelt es sich aber nicht um die Erzeugung wirklicher Gicht, sondern nur um localisirte Anhäufungen harnsaurer Krystalle im Gewebe.

Eine andere und zweckdienlichere Methode schien uns die der directen subcutanen Injection einer Aufschwemmung harnsaurer Salze zu sein, nach dem Vorbilde Ebstein's, Pfeiffer's[5]) u. A. m.

Auf der 69. deutschen Naturforscherversammlung in Braunschweig referirte Prof. His jun. über derartige Versuche, die wir gemeinschaftlich am Kaninchen vorgenommen hatten. Wir wurden damals von der Absicht geleitet, im Allgemeinen uns über das Verhalten des lebenden Gewebes zu krystallinischen Einlagerungen klar zu werden und im Speciellen auch auf diese Weise die Ebstein'sche Theorie des primären Gewebstodes zu prüfen. Wir gelangten zu

1) Galvani, citirt nach Ebstein l. s. c.

2) Ebstein, l. s. c.

3) Lichatscheff, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Uretherenunterbindung bei Hühnern mit besonderer Berücksichtigung der nachfolgenden Uratablagerungen. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. XX. p. 102.

4) Ebstein, l. s. c.

5) Pfeiffer, Kongress für innere Medicin 1889.

dem Resultate, dass die Ebstein'sche Theorie unwahrscheinlich sei. Gleichzeitig wurden wir bei unseren Untersuchungen aber auch einer Reihe von Erscheinungen am umgebenden Gewebe gewahr, die mit den im gleichen Jahre von Riehl[1]) an menschlichen Gichtknoten gefundenen anatomischen Verhältnissen übereinzustimmen schienen. Wir glaubten darum, den Weg gefunden zu haben, auf dem die Vorgänge, deren Aeusserungen man bisher klinisch am menschlichen Gichtknoten beobachtet hatte, ergründet werden könnten.

Herrn Professor His bin ich meinen ganz besonderen Dank dafür schuldig, dass er mich zur Weiterführung dieser Versuche aufforderte. Mit dem selbstlosesten Rathe hat er meine Versuche unterstützt und ihre Ausarbeitung verfolgt.

Mein hochverehrter Chef, Herr Geheimrath Cürschmann, hatte mir im bereitwilligsten Entgegenkommen ermöglicht, die Untersuchung in der nöthigen Ausdehnung vorzunehmen und mich dadurch zu erneutem Danke verpflichtet.

Unsere Versuche betreffen nicht die Gichtknoten als solche, vielmehr sind es einfache krystallinische Gewebseinlagerungen in einem gesunden Organismus, die wir hier zum Gegenstand unserer Untersuchungen machen wollen. Wir streben danach, zu erkennen, welche pathologischen Processe solche Einlagerungen begleiten. Gelingt es uns, gleiche anatomische Verhältnisse zu schaffen, wie sie die wahren Gichtknoten aufweisen, und erreichen wir unser Ziel, über die an solchen artificiellen Heerden sich zeigenden biologischen Verhältnisse klar zu werden, dann dürfen wir aus Analogie der beiden Heerdarten aus den Erfahrungen am artificiellen Biuratheerde Rückschlüsse auf jene Erscheinungen zu ziehen versuchen, die uns klinisch an den der harnsauren Diathese eigenen Ablagerungen harnsaurer Krystalle bekannt sind.

Wenn wir so den Gichtknoten zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen machen, so kann es sich nicht darum handeln, zu erforschen zu suchen, wodurch eine solche Biuratablagerung beim Gichtiker ausgelöst wird, wie denn überhaupt die Beantwortung jeder die Entstehung der Gicht als solcher berührenden Frage ausserhalb unserer Arbeit liegt. Wir wollen uns nur nach jenen Erscheinungen erkundigen, die bei den wechselnden Zuständen der Gichtknoten sich zeigen, und da wir bis jetzt noch keinen Weg wissen, einen artificiellen Hautheerd langsam entstehen zu lassen, sondern noch auf die subcutane Application einer Krystallaufschwem-

1) Riehl, Zur Anatomie der Gicht. Wiener med. Wochenschr. 1897. p. 761.

mung angewiesen sind, so können die Untersuchungen weniger den entstehenden als den schon entstandenen und nun sich weiter verändernden Knoten in seiner Beziehung zum Gewebe betreffen. Die Injectionen wurden ausschliesslich ins subcutane Gewebe applicirt. Danach müssen unsere Versuche in erster Linie die Gichtknoten des Subcutangewebes, die sog. Hauttophi betreffen, denn wie erwähnt, ist es nur angenommen und noch nicht bewiesen, dass Hautgicht, Sehnen-, Knorpel- und Gelenkgicht absolut congruente Processe sind.

Zuerst mussten wir uns naturgemäss die Frage vorlegen, ob es überhaupt möglich ist, auf experimentellem Wege eine dem Gichtknoten anatomisch entsprechende Gewebsläsion zu erzeugen und erst wenn wir diese Frage bejahen konnten, durften wir auf die weiteren Fragen über die Wirkung der harnsauren Salze und das Verhalten des Gewebes zu ihnen eingehen.

Wir theilen deswegen unsere Arbeit nach folgenden Gesichtspunkten ein:

A. Kann durch eine subcutan injicirte Aufschwemmung von saurem harnsaurem Natron eine dem Gichtknoten anatomisch entsprechende Gewebsläsion erzeugt werden?

B. Sind die in solchen artificiellen Heerden auftretenden Gewebsveränderungen als reine Fremdkörperwirkung aufzufassen, oder sind sie bedingt durch eine specifische Giftwirkung der Biuratkrystalle?

C. Auf welchem Vorgange beruht die Thatsache, dass artificielle Einlagerungen krystallisirter harnsaurer Salze wieder verschwinden können?

D. Ist es möglich, durch Herabsetzung beziehungsweise Erhöhung der Alkalescenz der Körpersäfte das Verschwinden solcher Ablagerungen zu beschleunigen?

Wir führten im Ganzen annähernd 200 Injectionsversuche aus, und richteten uns, da die Entscheidung dieser Fragen, wie wir später erkennen werden, es so verlangte, der Art ein, dass wir parallel laufende Reihen von Harnsäure- und Kalkheerden gewannen.

Als Injectionsmasse benutzten wir für die ersteren das saure harnsaure Natron oder Natriumbiurat. Die chemischen Analysen der Gichtknoten [1]) haben ergeben, dass dieses Salz ungefähr 66 % der im Gichtknoten vorkommenden krystallinischen Massen aus-

1) Garrod, l. s. c.

macht, so dass man wohl annehmen darf, dass ihm die Hauptrolle zukommt, während harnsaurer und phosphorsaurer Kalk ebenso wie das Ammoniumcarbonat oder das Chlornatrium von untergeordneter Bedeutung sind.

Wir stellten uns das Salz stets frisch her, indem wir Natrium hydratum metallico paratum in kaltem Wasser auflösten, chemisch reine Harnsäure bis zur Sättigung zugaben und durch diese vorher filtrirte Lösung einen CO_2-Strom durchleiteten. Das Natriumbiurat fiel manchmal in Flocken, manchmal krystallinisch nieder. Auf dem Wittschen Saugfilter wurde der Niederschlag mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen und nachher 3 Stunden in den Trockenschrank gelegt. Die so erhaltene Masse zeigte mikroskopisch stets die Form krystallinischer Nadeln.

Wir müssen erwähnen, dass nach den heutigen Anschauungen jeder im Organismus abgesonderte Krystall insofern nicht identisch ist mit dem gleichen Körper der anorganischen Natur, als die ersteren stets ein organisches Gerüst besitzen. Diese Verhältnisse sind aber artificiell nicht nachzuahmen.

Als Vehikel benutzten wir physiologische Kochsalzlösung.

Vorversuche ergaben, dass Aufschwemmungen der Krystalle in Oel, das wir zuerst verwenden wollten, um den chemischen Körper möglichst wenig zu verändern, gleiche Bilder lieferten, wie die Aufschwemmungen in der erstgenannten Flüssigkeit. Da sich die Heerde mit Oelaufschwemmung mikroskopisch aber weniger gut verarbeiten liessen, so griffen wir zur physiologischen Kochsalzlösung. Es darf nicht unterlassen werden, anzuführen, dass ein Theil der krystallinischen Substanz sich in dem wässerigen Vehikel löst. Doch haben Wägungen ergeben, dass dies eine ausserordentlich geringe Menge ist, die ohne den Versuch zu beeinträchtigen, wohl vernachlässigt werden kann.

Die Injection der sterilisirten Aufschwemmung wurde mit der Pravaz'schen Spritze vorgenommen und die Dosirung so gewählt, dass bei jedem Injectionsheerd ca. 0,3—0,5 gr krystallinischer Substanz deponirt wurde.

Als Versuchsthiere benutzten wir ausschliesslich Kaninchen, nachdem wir erfahren hatten, dass Injectionen am Hunde und Meerschweinchen genau die gleichen Bilder hervorrufen. Es war dies Verhalten der verschiedenen Thiere umsomehr zu prüfen, als man weiss, dass Kaninchen eine besonders geringe Widerstandskraft gegen locale Entzündungen besitzen. Wir zogen Kaninchen allen anderen Versuchsthieren aus dem Grunde vor, weil es bei ihnen am leichtesten gelingt, die Heerde unter annähernd gleiche anatomische Verhältnisse zu bringen.

Neben den Biuratinjectionen nahmen wir noch Einspritzungen von kohlensaurem Kalk vor, den wir ebenfalls jeweils frisch her-

stellten, und nach den gleichen Vorbereitungen und im gleichen Vehikel wie das Biurat injicirten. Wir bedurften zur Würdigung der Bilder der Biuratheerde der Controlheerde und wir griffen zur Herstellung der letzteren nach dem Calciumcarbonat, da man annimmt, dass dieses den Organismus chemisch nicht schädige, eine Auffassung, auf die in den verschiedenen Gichttheorien öfters zurückgegriffen worden ist.

Unsere Heerde wurden zu verschiedensten Zeiten excidirt und mikroskopisch untersucht. Die jüngsten Heerde waren 1 Stunde, die ältesten 90 Tage alt. Nur wenige entgingen der mikroskopischen Untersuchung, da sie vor dem Excisionstage schon vollständig verschwunden waren.

Es lässt sich leider nicht umgehen, das Versuchsprotokoll, d. h. wenigstens die mikroskopische Beschreibung der Heerde verschiedenen Alters der Arbeit beizufügen, da wir gezwungen sind, in der Ausführung stets wieder darauf zurückzugreifen. Wir führen dasselbe hier nur bis zum 60. Tage, da sich die Bilder nach dieser Zeit wiederholen und lassen auch die makroskopische Beschreibung weg, denn sie bietet nichts Bemerkenswerthes.

Die **mikroskopische Technik** bedarf einer Erwähnung. Jeder frisch excidirte Heerd wurde in der Mitte entzwei geschnitten und die eine Hälfte in durch Kupfersulfat wasserfrei gemachten absoluten Alkohol gelegt, die andere in Formalin. Der erste wurde nach 24 stündiger Härtung bei öfterem Wechsel der Flüssigkeit in Paraffin eingebettet, wir wendeten 4 Alkohol-Xylol und 3 Xylol-Paraffinmischungen an. Die in Formalin eingebetteten Präparate werden nach 24 Stunden ausgewaschen und in allmählich steigendem Alkohol gehärtet, und darauf auf die gleiche Weise, wie die wasserfrei behandelten Präparate eingebettet. Mit den in absolutem Alkohol gehärteten Präparaten bezweckten wir, auch nicht den kleinsten Theil krystallinischer Substanz zu lösen. Als Farblösung wurde für diese Präparate eine concentrirte Lösung von Saffranin in 60% Alkohol benutzt. Durch den 60%igen Alkohol, dem das Präparat ja nur wenige Minuten ausgesetzt war, wurden so gut keine Krystalle gelöst, wie wir an ungefärbten nur mit Xylol und Canadabalsam behandelten Präparaten controliren konnten. Diese krystallführenden Präparate wurden fixirt, indem man sie mit dem Finger einfach an die durch Auskochen und nachfolgende Aetherwaschung fettfrei gemachten Objectträger andrückte.

Die mit Formalin vorbehandelten Schnitte wurden auf heissem Wasser aufgefangen, auf dem Paraffinofen angetrocknet und nach der Entfernung des Paraffins für 2 Stunden in eine ganz dünne Salzsäurelösung gelegt, wenn es sich um Kalk handelte oder, wie bei den Biuratheerden, für ca. $^1/_2$ Stunde in ungefähr 50° warmes Wasser gebracht. Auf diese Weise gelang es meist, alle Krystalle zu entfernen, ohne das Gewebe selbst zu verletzen.

Die krystallfreien Präparate färbten wir mit Hämatoxylin-Eosin.

Neben diesen Färbungen wurde nach Bedürfniss auch Orceinfärbung und die Weigert'sche Fibrinfärbung angewandt.

Versuchsprotokoll.

1. Stunde. Biuratheerd: Dichter scharf abgegrenzter subfascial liegender Heerd mit kugeligen Schollen und wenigen einzelnen Nadeln. Die Krystalle ziemlich gleich dicht gelagert; am Rande des Heerdes Krystalle kaum in die Umgebung des Heerdes zerstreut. An einigen kleinen, dicht über der Fascie gelegenen Gefässen leichte Extravasation polynucleärer Leukocyten, ganz vereinzelte solche Zellen auch in der Umgebung der Heerde. Der von Krystallen befreite Heerd zeigt sich als ein weitmaschiges, reticuläres Gerüst, dessen einzelne Fasern meist zerrissen sind oder wenigstens nur in unvollkommenem Zusammenhang stehen; zum Theil, besonders an ihren Kreuzungen, sind sie gequollen. Die überall zu erkennenden Kerne sind schlecht gefärbt, die ganze Grundsubstanz zeigt eine ziemlich gleichmässig schwache Tinction. An den Zellen des Heerdes keine sicheren Grössenveränderungen zu erkennen. Das Gewebe der näheren und weiteren Umgebung ist mit Ausnahme der erwähnten Anwesenheit von Leukocyten unverändert. Das Polarisationslicht lässt nur im Heerde doppelbrechende Substanzen erkennen.

Kalkheerd: Dichter scharf umgrenzter suprafascial liegender Heerd, dicht und gleichmässig vertheilt gelagerte schollenförmige Krystalle, am Rand des Heerdes geringe Verstreuung der Krystalle. In einer Capillare der nächsten Umgebung eine mässige Extravasation polynucleärer Leukocyten. Das Gewebsgerüst des ausgewaschenen Heerdes stellt sich als grossmaschiges schlecht und nicht differenzirt gefärbtes Netzwerk dar, in dem einzelne Maschen zerrissen sind, so dass kleine Gewebslücken sich in ihm bilden. Die Weigert'sche Fibrinfärbung gibt negative Resultate, ebensowenig lassen sich im Heerde die elastischen Fasern mit Orecin färben. Das Gewebe der Heerdumgebung zeigt keine Veränderungen.

2 Stunden. Biuratheerd: Dichter subfascial gelegener Heerd; die Krystalle liegen dicht und gleichmässig vertheilt am Rande des Heerdes etwas verstreut und zeigen meist Schollenform. Nadeln werden nur ausnahmsweise angetroffen. Heerd von zellreichem, schmalem Saum umschlossen, an allen kleinen Gefässen der Umgebung deutliche und ziemlich starke Extravasation und auch aus den mittelgrossen Arterien treten einzelne Leukocyten aus. Die ganze Umgebung diffus erhöht, zellreich; andeutungsweise ziehen die Leukocyten in Reihen durch die Fascie. Im Heerde selbst annähernd keine oder nur schlecht tingirte Kerne. Das Stroma zeigt sich als ein lose zusammengefügtes Gebilde fest zusammengeschlossener etwas gequollener Gewebsfibrillen, die auf diese Weise Schollenbildung vortäuschen; sie tragen aber noch deutlich fibrilläre Structur. Neben diesen Theilen gequollenen Gewebsgerüstes finden sich in ihren Maschen wirkliche Schollen, die in ihrer Structur vollständig den Bau der krystallinischen Schollen der unausgewaschenen Heerde wiedergeben. Sie sind von diesen nur verschieden durch das geringere Brechungsvermögen, das Fehlen doppelbrechender Eigenschaft

und ferner durch ihre Färbbarkeit. In dem dem Heerde anliegenden Gewebe stellenweise leichte Aufquellung einzelner fixer Zellen.

Kalkheerd: Subfascialer dichter Heerd, würfelförmige Krystalle mit theilweise ziemlich starker Randverstreuung. Wo die Gefässe in grösserer Menge dem Heerde dicht anliegen, findet sich eine lebhafte Extravasation polynucleärer Zellen, in den übrigen Theilen der Herdumgebung aber ist der Zellreichthum nur mässig vermehrt. An den erstgenannten Stellen haben sich die Wanderzellen als schmaler Saum dicht dem Heerd angelegt. Der krystallfreie Heerd hat ein Gerüst stark gequollener, meist im losen Zusammenhange stehender Fasern; seine Zellen zeigen diffuse Färbung; die Kerne sind öfters gequollen, an einzelnen Zellen des ausgewaschenen Heerdes hat man im Protoplasma deutlich scharf umschriebene schlecht gefärbte Stellen, die Vacuolen nicht unähnlich sind. Deutliche Veränderungen an dem freien Gewebe der Umgebung fehlen.

3 Stunden. Biuratheerd: Subfascialer weniger dichter Heerd mit wenig Randverstreuung der Krystalle, die meistens als ziemlich unregelmässig geformte Kugeln, weniger häufig als unregelmässige Schollen auftreten. Die ganze Umgebung der Heerde stark mit polynucleären Leukocyten infiltrirt. Sehr starke Extravasation aus sämmtlichen Gefässen auch der weiteren Umgebung. Die Leukocyten ziehen zu Reihen und Ketten geordnet durch die Fascie gegen den Heerd und umgeben den letzteren in ziemlich breitem Saum. Das Stroma des Heerdes setzt sich aus dicht gequollenen Schollen, die sich zum Theil zu grösseren Gruppen zusammengelegt haben, zusammen. Von der zellreichen Randzone wandern ziemlich reichlich Leukocyten in den Heerd ein. Gewebszellen im Heerd nicht zu entdecken. Deutliche Schollenform, die die Biuratschollen nachahmen. Hier erheblich häufiger und deutlicher geworden. Die Gewebsfibrillen der ganzen auch weiteren Umgebung leicht gequollen, ein deutlicher Gegensatz zwischen nahe anliegendem und entfernterem Gewebe besteht in dieser Hinsicht nicht. Kein Fibrin mit der Weigert'schen Methode nachzuweisen, obschon an einer Stelle des Präparats lange faserige von Leukocyten durchsetzte Züge sich zeigen.

Kalkheerd: Ziemlich dichter, etwas ungleichmässiger, theils supratheils subfascialer Heerd mit theilweise starker Randverstreuung in Krystallwürfeln. Um den Heerd eine ziemlich mässige, nicht in der ganzen Peripherie gleich intensive Leukocyteninfiltration, die sich ziemlich rasch in der Umgebung verliert. Auch in weiterer Umgebung vereinzelte Leukocyten gefunden. Die so gebildete zellreiche Randzone ist nicht sehr breit. Extravasation stärkeren Grades in den zunächst gelegenen Gefässen jeder Grösse, während in der weiteren Umgebung nur wenig von einer solchen zu erkennen ist. Der Heerd ist leidlich tingirt, die Fasern erscheinen als ziemlich verbreiterte, unregelmässig begrenzte, fast gezackte Fibrillen. In den Maschen liegt eine nicht genau zu erkennende schollige, vielleicht etwas granulirte Masse. Die Zellen des Heerdes sind zum Theil gefärbt, bei allen ist die Tinction unvollkommen, der Kern tritt nirgends deutlich hervor. Am anliegenden Saum sind die fixen Zellen etwas aufgequollen. Keine Fibrinbildung nachzuweisen.

4 Stunden. Biuratheerd: Ziemlich dichter suprafascialer Heerd,

in dem das Biurat sowohl als Nadeln als auch als Schollen auftritt. Die Randverstreuung der Krystalle ist unbedeutend. Starke Zellinfiltration der ganzen Umgebung, gegen den Heerd stark zunehmend, so dass dieser von einem ziemlich breiten, sehr zellreichen Saum umschlossen ist. Sämmtliche Gefässe auch der weiteren Umgebung zeigen Extravasation polynucleärer Leukocyten. Die Fascie ist stellenweise von Leukocytensträngen durchsetzt. Der Heerd setzt sich aus unbestimmt gefärbten, kleinen Schollen zusammen. An der Peripherie desselben sieht man ziemlich zahlreiche Leukocyten, die in den inneren Partien nur noch ganz vereinzelt liegen. Die Gewebszellen selbst zeigen fast nur ausnahmsweise etwas Tinction, über ihre Form ist nichts Sicheres zu eruiren. Es besteht andeutungsweise eine Differenz in der Tinctionsintensität zwischen den verschieden dicht überlagerten Gewebspartien des Heerdes. Im ausgewaschenen Heerd trifft man die gleiche sonderbare Schollenform wieder, wie sie die Krystalle des unausgewaschenen Heerdes tragen. Während diese ein gekörntes, kugeliges Centrum haben, von einem gleich breiten homogenen, ebenfalls doppelbrechenden Saum umgeben sind, so findet man bei den Schollen des ausgewaschenen Heerdes die gleiche Structur wieder, nur hat hier die centrale Partie eine ganz geringe Färbung, während die breite homogene Peripherie schöne Eosinfärbung angenommen hat. Die Schollen färben sich in toto nach Weigert. Die centrale Kugel ist dabei eher intensiver gefärbt als der übrige Theil. Das umgebende Gewebe zeigt eine deutliche Quellung eines grossen Theiles seiner fixen Zellen und auch die Fibrillen der Grundsubstanz sind hier etwas verbreitert. Aehnliche Quellungen in der weiteren Umgebung. vor Allem der Fascie, fehlen.

Kalkheerd: Dichter subfascialer zweitheiliger Heerd, mit ganz geringer Randverstreuung. Krystalle zeigen meist Würfel-, seltener Kugelform, doch sind die Würfel manchmal an ihren Kanten nicht scharf. Dem Heerd anliegend eine schmale Zone ziemlich dichter Infiltration; es besteht ebenso eine starke Zellextravasation an den Gefässen, die direct dem Heerd anliegen, zum Theil von ihm umschlossen sind. Das Gewebe oberhalb der Fascie wie auch diese selbst zeigt nur ganz spärlich vermehrten Zellreichthum, selbst um die Blutgefässe herum nicht sehr intensiv. Im Heerd selbst fehlen Leukocyten und die anderen Zellen sind nur sehr schlecht tingirt. Das Heerdgerüst ist meist zerrissen, die einzelnen Fasern gequollen, doch nirgends besteht Schollenbildung, nirgends haben die Fasern ihren fibrillären Character eingebüsst. Ein schmaler Streifen des umgebenden Gewebes am Rande des Heerdes zeigt Aufquellung der einzelnen Gewebszellen.

6 Stunden. Biuratheerd: Suprafascialer, nicht sehr dichter Heerd, mit ziemlicher Randverstreuung. Die Biuratkrystalle ausschliesslich als grosse, gelbe Schollen, die ein gekörntes, rundes Centrum und einen homogenen breiten Saum haben; oft confluiren mehrere derartige Schollen. Ganzes Gewebe infiltrirt, und schon in einer Nähe, die dem 4. Theil des Heerddurchmessers entspricht, wird der Zellreichthum ausserordentlich stark. Dabei sind die Gewebsmaschen ziemlich weit, entsprechend einer ödematösen Durchtränkung des Gewebes. Aus allen auf dem Schnitt sichtbaren Gefässen energische Extravasation polynucleärer

Leukocyten. Solche Zellen sind bis in die periphere Hälfte der Heerde vorgedrungen, während in der centralen Hälfte nirgends ein Kern erkannt wird. Die Wanderzellen liegen in den Randpartien ausserordentlich dicht. Das Gewebe des Heerdes zeigt inseltörmig vollständig nekrotische Theile, die nur eine blaugefärbte schollige Masse zeigen, die in Form und Structur die Biuratschollen vollständig wiedergibt. Das dazwischen liegende Gewebe hat gequollene leidlich gefärbte freie Zellen, oder, besonders den nekrotischen Schollen anliegend, Kerntrümmer. In der Peripherie meist poly- oder auch mononucleäre Leukocytenkerne. Wie in den kernhaltigen Theilen des Heerdes selbst, so sind in der directen Umgebung die Gewebselemente, wenn auch nicht so stark, so doch deutlich gequollen.

Kalkheerd: Mässig scharf umgrenzter dichter subfascialer Heerd von würfeltörmigen Krystallen, von schmalem Saum dichter Infiltration umschlossen. Aber auch die weitere Umgebung sehr zellreich. Extravasation aus allen Gefässen. Zellreichthum oberhalb der Fascie mässig. Fascie selbst durchsetzt von zu mässig dichten Reihen geordneten polynucleären Leukocyten. Das subfasciale vom Heerd nicht eingenommene Gewebe sehr zellreich. In dem von Krystallen frei gewaschenen Gewebe sind die Fasern zu einem ziemlich dichten Netzwerk verbunden, im Wesentlichen kaum gequollen, zwischen ihnen ganz vereinzelt kleine grossgequollene Fibrillenreste sichtbar, die schollenartig in dem Reticulum liegen. Der Zellreichthum ist etwas geringer als im umgebenden normalen Gewebe. Während der kleinere Theil der freien Zellen kaum Veränderungen zeigt, so zeigen die grosse Mehrzahl derselben einen intensiv gefärbten unregelmässigen Kern. Der Protoplasmaleib dieser Zellen nicht abzugrenzen. Eine inselförmige Differenzirung des Heerdes wie bei dem Biuratheerd besteht nicht. Vereinzelt im Heerd, häufiger aber an freien Randpartien polynucleäre Leukocyten zu finden. Das angrenzende Gewebe zeigt, von ganz vereinzelten, gequollenen Zellen abgesehen, ausser der Leukocyteneinwanderung keine Veränderungen.

9 Stunden. Biuratheerd: Dicht unter der Fascie liegender circumscripter Heerd ziemlich dicht gelagerter Biuratkugeln; Nadeln werden nirgends gesehen. Aus dem über der Fascie hinziehenden grossen Blutgefässe ausserordentlich reichliche Extravasation, die die Cutis vasculosa infiltrirt. Die Fascie ist von strangförmig angeordneten Leukocytenreihen durchsetzt. Diese meist polynucleären Zellen dringen in den Heerd ein. Man findet sie, die centralen Partien ausgenommen, da, wo die Krystalle nicht so dicht liegen. Ausgesprochene ödematöse Durchtränkung des Gewebes. Der ausgewaschene Heerd ist differenzirt in Inseln vollständig kernfreier nicht ganz homogener Massen und in ein zwischen diesen liegendes kernreiches Gewebe. In den ersteren wird die Form der Biuratschollen wiedererkannt, in den letzteren finden sich Kerntrümmer, grau gequollene, mässig gut gefärbte Gewebszellen und in den peripheren Theilen des Heerdes auch Leukocyten. Das Gewebe der Umgebung, vor Allem auch die Fascie, ist ödematös gequollen. Die freien Zellen des dem Heerd direct anliegenden Bindegewebes haben zum grössten Theil ovale Form oder annähernd kugeligen Kern.

Kalkheerd: Subfascial gelegener dichter Heerd mit ganz geringer

Randverstreuung der würfelförmigen Krystalle. Dicht um den Heerd ein schmaler Saum ziemlich zellreichen Gewebes. Die Fascie selbst von reichlichen polynucleären Leukocyten durchsetzt, doch fehlt die ausgesprochene reihenförmige Anordnung derselben. Auch oberhalb der Fascie der Zellreichthum entschieden vermehrt, doch reicht derselbe nicht über die Cutis vasculosa hinaus. Extravasation aus allen der Fascie anliegenden Gefässen, vereinzelt auch aus den Capillaren, den subepidermialen Theilen. In Folge der eingewanderten Leukocyten ist der Heerd von einem nicht sehr breiten, zellreichen Saum umgeben. Ein Oedem des Gewebes fehlt. Das Stroma des Heerdes bildet ein ziemlich kleinmaschiges Netzwerk, dessen Fasern etwas gequollen sind. Nekrotische Schollen nirgends zu erkennen. Die Gewebszellen zum Theil gut gefärbt. Daneben sieht man vereinzelt Körner, die eventuell als zerfallene Kerne angesprochen werden können. Die Structur des Gewebes überall erhalten. In den peripheren Theilen polynucleäre Leukocyten. Das anliegende Gewebe zeigt Fibrillen von normaler Breite, aber öfters gequollene, ovale Gewebszellen.

12 Stunden. Biuratheerd: Subfascialer, ins Zellgewebe eingelagerter circumscripter Heerd mit mässiger Randverstreuung. Das Biurat tritt in Schollenform auf. Der Heerd ist umlagert von einer sehr breiten ausserordentlich zellreichen Schicht, die ihn scharf von dem umgebenden Gewebe trennt. Auch die weitere Umgebung zeigt stark erhöhten Zellgehalt. Aus den Gefässen auch der weiteren Umgebung starke Extravasation. Es handelt sich vorwiegend um polynucleäre Leukocyten. Der Heerd selbst zeigt eine Summe kleiner nekrotischer Inseln, deren Gewebe zu vollständig homogenen Schollen zerfallen. Zwischen ihnen aber liegt ein sehr zellreiches Gewebe, dessen Grundsubstanz ziemlich stark aufgequollen ist. Der Kernreichthum ist bedingt in geringerer Zahl durch eingewanderte polynucleäre Leukocyten, in der Mehrzahl aber ist er nur ein scheinbarer und ist hervorgerufen durch die Aufquellung der Bindegewebszellen. Diese letzteren sind nicht alle gleichmässig verändert. Neben Leukocyten- und Bindegewebszellen auch Kerntrümmer. An den im Heerde liegenden Leukocyten findet man oft ausserordentlich unregelmässige und stark tingirte Kerne. Fast sämmtliche fixen Zellen des angrenzenden Fettgewebes haben ovale Form und einen fast kugeligen Kern.

Kalkheerd. Subfascialer, nicht sehr scharf umschriebener Heerd von sehr zellreichem Saum umgeben. Derselbe grenzt den Heerd von seiner weiteren Umgebung scharf ab. Die Krystallwürfel, besonders der Peripherie, sind nicht sehr scharfkantig, manchmal die Würfelform überhaupt nicht zu erkennen. In der weiteren Umgebung überragt der Zellreichthum das normale Gewebe nur um weniges; in der Fascie ist nirgends ein zu Reihen angeordnetes Zusammentreten der Wanderzellen zu constatieren. Aus den Gefässen ober- und unterhalb der Fascien Extravasation mittleren Grades; es treten vorzüglich polynucleäre Zellen aus. Kein Gewebsödem. Das Gewebe des Heerdes selbst zeigt in der ganzen Ausdehnung das gleiche Verhalten und ist ziemlich zellreich. Vor Allem sieht man vom Saum aus in feineren und gröberen Strängen zahlreiche Leukocyten in den Heerd hineinragen. Das Centrum steht an Zellreichthum etwas hinter den peripheren Partien zurück. Die Fasern des

Heerdes sind fein und wenig gequollen. Ihr Zusammenhang aber ist lose. Die Gewebszellen sind sehr schlecht tingirt, nur undeutlich abgegrenzt, der Kern meist schlechter gefärbt. Wo grösserer Zellreichthum wie an den peripheren Theilen, da ist er durch Leukocyten bedingt. Der anschliessende zellreiche Gewebssaum hat durchweg gequollene Fibrillen und Bindegewebszellen, auch oberhalb der Fascie findet sich in dem ein Gefäss umgebenden Bindegewebe eine Quellung der fixen Zellen. In diesem Gewebe findet man auch einzelne krystallinische Kugeln, die nicht frei im Gewebe zu liegen scheinen, sondern Zellen einverleibt sind.

24 Stunden. Biuratheerd: Suprafascial liegender circumscripter Heerd mit unbedeutender Randverstreuung. In einem Versuchspräparate ist das Biurat zum grössten Theil in einzelnen Nadeln zu finden, während im anderen eine handgrosse Schollenform dominirt. Der Heerd ist umschlossen von einem ca. $^1/_4$ seines Durchmessers breiten, äusserst zellreichen Saum und auch die weitere Umgebung zeigt besonders um die Gefässe herum einen erhöhten Zellreichthum; Extravasation an sämmtlichen Gefässen der über dem Heerd liegenden Cutis zu erkennen, es sind sowohl mono- als polynucleäre Leukocyten. Das Stroma des Heerdes selbst zeigt grössere und kleinere Inseln vollständig ungefärbten nekrotischen Gewebes, das schollenförmig zerfallen ist. Zwischen diesen Schollen findet sich ein von mono- und polynucleären Leukocyten überschwemmtes gequollenes Gewebe, dessen Zellen in der Mehrzahl nicht ordentlich gefärbt und im Kern körnig zerfallen, in der Minderzahl aber stark gequollen sind. Im anschliessenden Gewebe, dem oben genannten breiten zellreichen Saum, sind Gewebszellen und Leukocyten annähernd gleich zahlreich. Alle Gewebsfasern und freien Zellen sind stark gequollen, bis aufs Doppelte und Dreifache ihrer früheren Grösse. An dieser Quellung nehmen auch die Zellen der in dieser Zone verlaufenden Blutgefässcapillaren Theil. In der weiteren Umgebung sind in der directen Umgebung der Blutgefässe vereinzelte Bindegewebszellen ebenfalls gequollen. Bei einem anderen Versuche, wo der Heerd infrafascial liegt, ist die Quellung keineswegs so intensiv.

Kalkheerd. Suprafascialer, ziemlich circumscripter, nicht sehr dichter Heerd; die Krystalle haben grösstentheils Würfelform; daneben finden sich aber auch grosse kugelige radiär strahlige Gebilde von gleicher optischer Eigenschaft wie die Würfel. Die Randstreuung ist ziemlich stark. Die Leukocyteninfiltration ist ziemlich gleichmässig auf die ganze Umgebung vertheilt, ein eigentlicher Saum dichtstehender Leukocyten besteht nicht. Der ganze Heerd ist von Wanderzellen überfluthet, sie liegen allerdings in der Peripherie zahlreicher als im Centrum. Im ausgewaschenen Heerd erkennt man ein in ganzer Ausdehnung gleichartiges Gewebe. Ein ziemlich dichtes Netzwerk, etwas unregelmässig aufgequollener, ihre Structur aber bewahrender Fibrillen trägt in annähernd gleicher Menge polynucleäre Leukocyten und gequollene Bindegewebszellen mit grossem kugeligem Kern. Nirgends ist eine Nekrose zu erkennen, doch trifft man ab und zu einige Kernkörner unbekannter Herkunft, doch auch diese sind im Verhältniss zu den sehr zahlreichen Zellen selten. Das den Heerd umgebende Gewebe ist in den nächstliegenden Theilen durchweg etwas aufgequollen. Besonders trifft dies die zelligen Elemente. Am

Uebergang vom Heerd in die Umgebung findet man grosse Zellen mit mehreren Kernen, ausgesprochene Riesenzellen. Es ist nicht zu erkennen, welcher Zellart sie zugeschrieben werden müssen. Im Heerd selbst liegen die oben erwähnten kugeligen Krystallmassen. An einzelnen von ihnen erkennt man einen sich direct anschmiegenden Kern, und da diesem nur auf der dem Krystall entgegenliegenden Seite eine ganz schwache Protoplasmazone anliegt, sonst aber kein Zellleib zu erkennen ist, so kann man sich bei einem grossen Theile derselben des Eindruckes nicht erwehren, dass diese doppelbrechende Masse im Protoplasmaleibe dieser Zelle liegt. Diese Massen sind stark doppelbrechend. Solche Gebilde tragen sowohl 2 und 3 Kerne. Neben diesen im Heerde selbst kleine Gewebszellen, deren Protoplasmaleib ebenfalls, zum Theil wenigstens, einer krystallinischen Kugel anliegt.

36 Stunden. Biuratheerd. Suprafascial liegender dichter, ziemlich abgeschlossener Heerd mit reichlichen Biuratschollen, die die bekannte Structur des homogenen Saumes und des gekörnten Centrums tragen. Die Schollen sind aber hier grösser als früher, sie tragen stellenweise über 10 solcher körniger kugeliger Centren. Ein Confluiren kleinerer Schollen zu einer grossen ist nicht zu verkennen. Der Heerd in sehr intensiv infiltrirtes Gewebe eingelagert und von einem breiten Saum ungleich stark von Zellen überflutheten Gewebes umzogen. Die ganze Cutis der Nachbarschaft zeigt einen sehr stark erhöhten Zellreichthum, aus sämmtlichen Gefässen treten reichlich Leukocyten aus. Der Heerd selbst weist eine Reihe ungefärbter kleiner Inseln auf, den Biuratschollen in Lage und Bildung entsprechend. Zwischen diesen liegt ein ausserordentlich zellreiches Gewebe. Massenhafte mono- und polynucleäre gut gefärbte Leukocyten und daneben weniger intensiv gefärbte gequollene Bindegewebszellen. Auch die Fibrillen sind, soweit zu sehen, sämmtlich stark aufgequollen. Neben den genannten Zellen vielfach Kerntrümmer, intensiv gefärbt; ein zugehöriger Protoplasmaleib ist nicht zu erkennen. Kerntrümmer liegen vorwiegend den ungefärbten Schollen an. Eine breite Zone des anschliessenden Gewebes ist durchweg gequollen, wodurch der Eindruck eines vermehrten Zellreichthums nur erhöht wird; Leukocyten auch hier noch ziemlich zahlreich vorhanden. Solche Quellungen freier Bindegewebszellen vereinzelt auch um die Gefässe der näheren Umgebung. An den Leukocyten des Heerdes vereinzelt Zerfall der Kerne zu erkennen. Im Heerde, wo aus mechanischen Gründen die Zellen gut von einander abgrenzbar sind, lassen sich deutlich kleine mononucleäre Zellen erkennen, die einen stark lichtbrechenden, nicht aber doppelbrechenden Protoplasmaleib haben. Die Kerne sind unregelmässig gelappt wie bei polynucleären Leukocyten. Im Protoplasma fehlt eine deutliche Structur.

Kalkheerd: Suprafascialer dichter und gut abgeschlossener Heerd mit stellenweise starker Randverstreuung. Die Würfelform ist nirgends scharf ausgeprägt, häufig findet man krystallinische Schollen und Kugeln. Der Heerd ist umzogen von einem schmalen Saum sehr zellreichen Gewebes. Dieser erhöhte Zellreichthum verliert sich sehr rasch in der weiteren Umgebung, nur um einzelne nahe gelegene Blutgefässe herum ist er noch zu finden, während zellreiche Züge in den Heerd hineingehen. Extravasation auch nur geringen Grades in der weiteren Umgebung nicht

mehr zu sehen. Die Leukocyteninfiltration des Heerdes ist sehr spärlich. Das Stroma des Heerdes zeigt ziemlich gleichmässig ein Netzwerk unregelmässig gequollener Bindegewebsfibrillen, nirgends findet sich aber eine ausgesprochene Nekrose. Der Zellgehalt etwas vermindert in den centralen Partien, wo Leukocyten fast gänzlich fehlen. Die fixen Zellen sind gequollen, sehr schlecht gefärbt, so dass oft kaum ein Kern zu erkennen ist. Das anliegende zellreiche Gewebe zeigt Leukocyten und Bindegewebszellen. Die letzteren sind ebenso wie die zugehörigen Fasern ziemlich stark gequollen. In vielen Zellen des Heerdes, besonders in den peripheren Partien, sieht man eine starke Vergrösserung ihres Volumens, der Kern, meist unregelmässig, ist bei Seite gedrückt und der Protoplasmaleib ist von einer stark lichtbrechenden, anscheinend homogenen oder wenig radiär strahligen kugeligen Masse ausgefüllt. Meist ist in den Zellen nur ein Kern zu erkennen. Diese in die Zellen eingeschlossenen Massen sind doppelbrechend. Neben diesen grossen kugeligen sieht man auch kleinere Zelleinschlüsse von gleicher optischer Eigenschaft.

2 Tage. Biuratheerd: Suprafascialer, mässig dichter Heerd von Biuratschollen und Nadeln, umgeben von ziemlich breiter, sehr zellreicher Zone. Der Zellreichthum verliert sich nur langsam in der Umgebung. Auch unter der Fascie und in derselben sehr reichliche Zellanhäufung, in der letzteren in Ketten liegend. Starke Extravasation auch in der weiteren Umgebung. Im Heerde selbst kleinere und grössere Partien vollständig nekrotischen Gewebes, entsprechend den Schollen, während in den Stellen, wo lose Biuratnadeln liegen, keine regressive Gewebsveränderung zu erkennen ist. Dieses, wie alles übrige Gewebe des Heerdes ist ausserordentlich zellreich, so dass Zelle neben Zelle liegt. Die ganze Grundsubstanz des Heerdes ist stark gequollen; neben den im Verhältniss zu den Leukocyten spärlichen gequollenen Gewebszellen massenhafte Zelltrümmer, intensiv gefärbte Körner. In ziemlich starker Ausdehnung ist das dem Heerd anliegende Gewebe in Fibrillen wie in Zellen stark gequollen und auch hier noch reichlich durchsetzt von besonders polynucleären Leukocyten. Infrafascial, wo Zellreichthum sehr gross, werden gequollene Bindegewebsfasern getroffen. Eine grosse Zahl zeigt den ganzen Protoplasmaleib mit einer stark lichtbrechenden gekörnten Masse ausgefüllt. Doppelbrechung ist an diesen Zellen deutlich zu erkennen. Die Farbe der Körner ist die der Heerdkrystalle. An den Präparaten zweier anderer Versuche zeigt sich insofern eine Differenz, als bei diesen die Fernwirkung nicht so intensiv ist. Bei dem einen überwiegen im Heerde die Biuratnadeln von den Schollen stark, während in dem anderen ausschliesslich Schollen vorkommen. In dem ersteren ist Nekrose nur da zu sehen, wo die Nadeln zu dichten Drusen geordnet sind oder aber das Biurat Schollenbildung zeigt.

Kalkheerd: Scharf umschriebener subfascialer Heerd vorwiegend scholliger und kugeliger Krystalle, mit ganz geringer Randverstreuung. Er ist umzogen von einem schmalen zarten Saum, der durch seinen intensiven Zellreichthum den Heerd scharf von seiner Umgebung abtrennt. In der Fascie selbst und etwas über ihr besteht vermehrter Zellreichthum, an einer Stelle eine deutliche Reihe Wanderzellen zu sehen, die die Fascie durchsetzt. Auch in den suprafascialen Gefässen eine deutliche,

aber nicht sehr starke Extravasation. In der grösseren Mehrzahl sind es polynucleäre Leukocyten, nur ganz vereinzelt mononucleäre Leukocyten. Im ausgewaschenen Heerde findet man bis fast in die Hälfte des Radius hinein ziemlich verstreute Zellen, an der Peripherie dichter als in den centralen Theilen. Es sind vorzugsweise polynucleäre Leukocyten, daneben aber auch feste Gewebszellen, letztere zumeist schlecht gefärbt, unregelmässig geformt und neben diesen vereinzelte Kerntrümmer, deren Zugehörigkeit zu einem Protoplasmaleibe nicht zu erkennen ist. Es ist hervorzuheben, dass die Kerne der im Heerd liegenden Leukocyten sehr unregelmässig geformt sind. Die Fibrillen der Grundsubstanz sind etwas gequollen, unregelmässig geformt, leidlich gefärbt und zeigen deutlich ihre Fibrillenstructur. Der oben erwähnte Saum, der seinen Zellreichthum mono- und polynucleären Leukocyten verdankt, zeigt leichte Quellung der festen Zellen und der Bindegewebsfibrillen. Starke Lichtbrechung der Kerne und zum Theil des vergrösserten Protoplasmaleibes einer Zahl Zellen der Umgebung noch hier zu erkennen; in einigen polynucleären Leukocyten deutlich doppelbrechende krystallinische Einschlüsse. Wenige grössere Zellen mit noch ganzen Kernen, die auch als einfache polynucleäre Leukocyten angesprochen werden können. Im Heerde selbst treten die stark lichtbrechenden Zellen nicht mit Sicherheit hervor.

3 Tage. Biuratheerd: Suprafascialer, dichter Heerd mit wenig Randverstreuung. Das Biurat zum Theil als Nadeln, zum Theil als unregelmässige Schollen. Der Heerd ist von einem ziemlich breiten zellreichen Saume umgeben und hebt sich durch seinen Zellreichthum von dem umgebenden Gewebe scharf ab. Die weitere Umgebung zeigt vor Allem um die Gefässe herum erhöhten Zellreichthum. Inselförmige ausgesprochene schollige Detritusmassen, alle mehr central gelegen, während an der Peripherie nur vereinzelt sehr kleine Nekroseninseln zu erkennen sind, entsprechend der punktförmig sehr dichten Lagerung des Biurats im unausgewaschenen Präparat. Die einzelnen nekrotischen Heerde sind ihrerseits wieder von einem scharf abgrenzenden, sehr intensiv tingirten schmalen Saume umzogen, der zellreicher ist als das zwischen den nekrotischen Inseln gelegene Gewebe des Heerdes. In dem letzteren erkennt man nur die aufgequollene Grundsubstanz, in der grosse gequollene Gewebszellen, mono- und polynucleäre Leukocyten und kleine stark tingirte Körner in ziemlich gleichem Mengenverhältniss dicht aufgespeichert liegen. Die Zellgrenzen selbst sind schlecht zu erkennen. Dieses Gewebe trägt weniger dicht gelagerte Biuratnadeln. Der umschliessende Saum tritt an Zellreichthum hinter dem Heerd zurück, die breite Zone veränderten Gewebes ist deutlich von der Umgebung abzugrenzen. Diese Veränderung beruht vorzugsweise in einer gleichmässigen Aufquellung der fibrillären wie der cellulären Elemente des Bindegewebes. Der Leukocytenreichthum dieser Zone ist nicht sehr hochgradig. In dem direct dem Heerde anliegenden Bindegewebe sieht man vereinzelte Gruppen von 3 bis 4 Kernen, deren zugehöriger Protoplasmaleib nicht deutlich von einander abgegrenzt werden kann, doch ist eine einer Riesenzelle entsprechende Zellform nur sehr dürftig daraus zu constatiren. Krystallinische Einschlüsse fehlen diesen Gebilden. Dagegen sieht man ziemlich oft kleinere, meist einkernige Zellen, die reichliche doppelbrechende Körner im Proto-

plasmaleib führen. Ein durch die peripheren Theile eines anderen 3 Tage alten Heerdes geführter Schnitt bringt eine grosse Menge solcher Riesenzellenbildungen zu Tage, die meist 3 bis 4 Kerne besitzen und in gequollenem Bindegewebe, das kaum eine Zwischensubstanz besitzt, eingelagert sind. Krystallinische Einschlüsse fehlen diesen Zellen.

Kalkheerd: Scharf umschriebener intrafascialer Heerd mit gleichmässiger dichter Lagerung der mehr scholligen als würfelförmigen Krystalle und fast ohne Randverstreuung. Der Heerd umschlossen von einer schmalen Zone zellreichen Gewebes. Vereinzelter Zellreichthum besteht in der weiteren Umgebung wenn überhaupt noch, so nur in sehr geringem Grade. Aus den Gefässen der Umgebung minimale Extravasation. Der Heerd selbst repräsentirt sich, von den Krystallen befreit, als ein zellreiches, stark gequollenes Gewebe, ohne irgend welche Nekrose. Es werden über den ganzen Heerd häufig polynucleäre Leukocyten getroffen. Unter diesen Zellen erkennt man deutlich eine Menge riesenzellenförmiger Gebilde, ein grosser schön abgegrenzter ziemlich regelmässig gebauter Protoplasmaleib trägt 6—10 ziemlich grosse Kerne, die, wie überhaupt die Kerne des Heerdes nur schlecht gefärbt sind. Der gequollene Zellenleib der fixen Elemente trägt einen schlecht gefärbten bläschenförmigen Kern. Viele dieser Zellen sind sehr unregelmässig begrenzt. Nicht ganz selten findet man auch Kerntrümmer. Sowohl in freien Zellen wie auch in Leukocyten findet man sehr häufig kugelige radiärstrahlige krystallinische Massen eingeschlossen. Wäscht man diese aus, so bleibt an der aufgetriebenen Zelle an der Stelle, wo der Krystall gelegen hat, keine Vacuole, sondern ein schwach gefärbtes homogenes organisches Gerüst. Die Riesenzellen tragen in grosser Mehrzahl ebenfalls grosse unregelmässig begrenzte, stark lichtbrechende Körper in ihrem Protoplasmaleibe, der die Kerne an die Peripherie drückt und die nach ihrer Entfernung ein organisches Gerüst im Zelleibe zurücklassen. Die Einschlüsse zeigen sämmtlich Doppelbrechung.

4 Tage. Biuratheerd: Suprafascialer nicht sehr scharf abgegrenzter dichter Heerd mit starker Randverstreuung. Das Biurat erscheint sowohl als einzelne oder zu Drusen zusammenliegende Nadeln, als auch als Schollen. Derselbe ist umgeben von einer grossen breiten Zone zellreichen Gewebes, die sich langsam in die weitere Umgebung verliert. Leukocyteninfiltration besteht hier in mässigem Grade, die Gefässe der näheren und auch weiteren Umgebung zeigen deutliche aber nur geringe Extravasation. Im Heerd selbst zum grössten Teil nekrotische, wiederum entsprechend den Stellen dichter Biurateinlagerung, kleine Schollen, die von zahlreichem gequollenem zellreichem Gewebe umlagert sind. In diesen vereinzelte Nadeln. In dem den Heerd einschliessenden Gerüste liegen ebenfalls vereinzelt solche nekrotische Heerde: man erkennt, dass es sich um eine starke, dem ursprünglichen umgebenden Bindegewebe angehörige Wucherung jungen Bindegewebes handelt, das gleichzeitig zur Bildung von Riesenzellen führt. Leukocyten sind hier nur in geringer Menge; auch im Heerde selbst trifft man solche Zellen, nur treten sie vermöge des starken Zellreichthums derselben nicht so deutlich hervor. Diese breite Randzone trägt hier den ausgesprochenen Character einer den Heerd abschliessenden Kapsel. Neben Riesenzellen

und jungen Bindegewebszellen reichliche, ziemlich stark aufgequollene Zellen, deren Protoplasma über und über mit doppelbrechenden Körnern bedeckt ist, sodass der gefärbte Kern nur als röthlicher Schimmer zu erkennen ist. Diese Zellen vor Allem an der Randzone, zum Theil auch in dem gequollenen Bindegewebe der Umgebung.

Kalkheerd: Ziemlich scharf abgegrenzter, suprafascialer Heerd gleichmässig dicht liegender krystallinischer Schollen und Kugeln. Ganz geringe Randverstreuung. Es besteht eine mässige Infiltration des den Heerd direct umschliessenden Gewebes. Die Leukocyten, vorwiegend polynucleärer Form, sammeln sich um den Heerd zu einem zellreichen Saum, der den Heerd umfasst und wandern von hier aus in denselben ein, ohne ihn aber ganz zu überfluthen. Von Zellextravasation aus Gefässen der weiteren Umgebung kann nicht gesprochen werden. Das Gewebe des Heerdes trägt in der ganzen Ausdehnung den gleichen Character. Nirgends besteht vollständige Nekrose, sondern das Gewebe ist nur gequollen, schlecht gefärbt, die Zellen etwas unregelmässig geformt. Freiliegende Kerntrümmer werden wohl angetroffen, doch sind sie verhältnissmässig selten. Das anstossende Gewebe ist in sehr schmaler Ausdehnung gequollen. Dagegen erkennt man deutlich, dass fast überall von diesem Gewebe aus jugendliches Bindegewebe gegen den Heerd sprosst. Die jungen Zellen sind allerdings noch nicht sehr zahlreich. Manchmal kommt es in dieser Zone zur Bildung von Riesenzellen. Der grösste Theil der Krystalle zeigt sich als kugelige Einschlüsse in grössere und kleinere meist mehrkernige Zellen, deren Kerne in Folge dieser Einschlüsse an die Wand gedrängt sind, ja oft hutartig dem Protoplasma aufsitzen. Die Einschlüsse sind mit wenigen Ausnahmen radiärstrahlig doppelbrechend. Ausgewaschen zeigen diese Zellen an Stelle des krystallinischen Körpers keine Vacuole, sondern ein schwach gefärbtes, homogenes organisches Gerüst.

5 Tage. Biuratheerd: Ziemlich scharf abgegrenzter, gleichmässig dichter Heerd, suprafascial gelegen, das Biurat meist in kleinen Körnern und Nadeln führend, seltener in Schollen. Eine sehr breite zellreiche Zone bildet die Kapsel, die langsam in die zellarme periphere und die zellreiche centrale Umgebung übergeht. Diese Zone zeigt eine mässige Infiltration mit polynucleären Leukocyten, während wir in der weiteren Umgebung nur um die Gefässe vermehrten Zellgehalt finden. Der Heerd zeigt wiederum kleinste und grössere nekrotische Inseln, die in sehr zellreiches Gewebe eingelagert sind, in dem poly- und mononucleäre Leukocyten, gequollene Bindegewebszellen und auch die unter „4 Tage" beschriebenen Riesenzellen zu finden sind. Der Heerd ist umschlossen von einer mässig breiten Zone z. Th. gequollenen alten, z. Th. neugebildeten jungen Bindegewebes, das einzelne kleine nekrotische Inseln einschliesst und auch einzelne Riesenzellen führt. An dem der Fascie gegenüberliegenden Heerde findet ein ausserordentlich lebhafter Austritt von Leukocyten statt. Das zwischen Heerd und Fascie gelegene Gewebe führt eine Reihe rundlicher Zellen, ein- und mehrkernig, die in der Nähe des Heerdes dichter gelagert sind und an Menge proportional der Entfernung vom Heerde abnehmen. Alle diese Zellen sind prall ausgefüllt mit braunen stark lichtbrechenden Körnern. Ihre Kerne sind manchmal vollständig von den Einschlüssen überdeckt, meist aber findet

man sie am Zellrande liegend. Diese Zelleinschlüsse haben in Farbe und optischem Verhalten die gleichen Eigenschaften wie das Biurat des Heerdes, sind also ebenfalls doppelbrechend. Wäscht man das Präparat aus, so bleibt an Stelle der früheren Körner keine Vacuole, sondern ein unregelmässig schwach gefärbtes organisches Gerüst (Figur 6 a und b, Figur 7).

Kalkheerd: Suprafascialer, gleichmässig abgeschlossener Heerd dicht gelagerter kugeliger und scholliger Krystalle mit kaum nennenswerther Randverstreuung. Ein zellreicher schmaler Saum umzieht den Heerd. In der Umgebung ist ein vermehrter Zellreichthum kaum zu erkennen. Extravasation auch an den näher liegenden Gefässen fehlt so gut wie vollständig. Im Heerde ein gleichmässig vertheiltes Netzwerk, vereinzelt mit etwas grösseren Maschen und in diesen liegen ungefärbte, gekörnte auch fast structurlose kleine Schollen. Auch in den kleineren Maschen sind solche kleine Schollen zu entdecken. Die Fasern des Gerüstes sind meist deutlich, sie scheinen gequollen und unregelmässig structurirt. Der Heerd selbst mässig zellreich. Man findet wenig Leukocyten, meist sind es unregelmässig begrenzte Zellen mit einem sehr stark tingirten, etwas unregelmässigen Kern, andere Zellen sind etwas gequollen und rundlich, wieder andere tragen nur Kerntrümmer in sich. In der Kapsel sind die Bindegewebszellen zum grössten Theile gequollen, meist oval, auch die dazwischen liegenden Fibrillen sind breit, die dem Heerd direct anliegenden Zellen sind stärker gequollen als die entfernteren, man findet sie selbst in den peripheren Theilen des Heerdes. Die Riesenzellenbildung am Uebergang von Kapsel in den Heerd ist ausserordentlich stark. Alle Riesenzellen, daneben aber auch einzelne grössere anscheinend nur einkernige Zellen haben einen intensiv lichtbrechenden Körper in ihrem Protoplasma. Alle Zelleinschlüsse, sowohl die der Riesenzellen, als auch der einfachen Zellen, zeigen Doppelbrechung. In der Kapsel wie in dem übrigen anliegenden Gewebe finden sich öfters in den Gewebsspalten rundliche, ein- oder mehrkernige Zellen, die doppelbrechende krystallinische Einschlüsse in Form von radiärstrahligen Kugeln tragen.

6 Tage. Biuratheerd: Dicht unter der Cutis liegender, ziemlich circumscripter und sehr ungleich dichter Heerd, dessen unregelmässige Stellen vollständig krystallfrei sind. Ziemlich starke Randverstreuung. Das Biurat zum grössten Theil als Nadeln, daneben aber auch rundliche Schollen mit radialförmig gestreiftem Saum, körnigem Centrum, Umgebung mässig zellreich, ausgesprochene Kapselbildung ist nicht zu erkennen, da nach oben der Heerd direct der Cutis anliegt und nach unten ein anliegendes Gewebe fehlt. Extravasation nirgends sehr intensiv. Im Heerd eine Reihe grösserer vollständig nekrotischer Inseln, den mit Biurat überlagerten Stellen entsprechend. Die ungefärbten Schollen dieser Inseln geben z. Th. die Form der Biuratschollen wieder, sind aber nach der Entfernung der letzteren durch heisses Wasser nicht mehr doppelbrechend. Um diese Inseln herum liegen die Zellen vielleicht etwas dichter, vor Allem sind sie aber intensiver gefärbt als in den übrigen erhaltenen Theilen. Das Gewebe des Heerdes ist im Uebrigen ausserordentlich zellreich, so dass von Grundsubstanz nur sehr wenig zu erkennen ist. Es sind vorwiegend kleine mononucleäre rundliche Zellen, daneben vergrösserte Bindegewebszellen und vereinzelte polynucleäre

Leukocyten. Kerntrümmer fehlen fast gänzlich, dagegen finden wir manchmal in den Heerden Riesenzellen. Im direct anliegenden Gewebe zeigt sich auf einer schmalen Zone Quellung der Bindegewebszellen und auch der Fasern. Bedeutet diese Zone die Kapsel, dann ist sie in diesem Falle ausserordentlich schmal. Von ihr aus wuchern vereinzelte Bindegewebszellen in den Heerd hinein. Am Rande des Heerdes deutliche aber nicht sehr zahlreiche Riesenzellen mit Einschlüssen von gleichem optischen Verhalten wie früher. Im Heerde und besonders deutlich am Rande ziemlich reichliche doppelbrechende Körnerzellen. In dem Präparate eines anderen gleichartigen Versuches mit infrafascialem Heerd ist die Kapselbildung in der von ihr ausgehenden Wucherung jungen Bindegewebes ausserordentlich gut ausgebildet.

Kalkheerd: Wenig und unregelmässig dichter suprafascialer Heerd. Die Krystalle liegen zerstreut und vereinzelt in Schollen- und Würfelform herum. Die Randvertheilung ist sehr gering. Die Umgebung entbehrt jedes Anzeichens entzündlicher Reaction von Seiten der Leukocyten. Der ausgewaschene Heerd zeigt nirgends ausgesprochene nekrotische Partien, doch findet sich ein gewisser Gegensatz zwischen der Tinction der einzelnen Heerdpartien zu der Umgebung. Im Heerde selbst sind manche Zellen schlecht, manche wieder sehr kräftig gefärbt. Kerntrümmer sind nirgends mit Sicherheit zu erkennen. Polynucleäre Leukocyten werden im Heerde ziemlich häufig getroffen. Das anschliessende Gewebe zeigt in einer mässig breiten Zone eine ungleichmässige Aufquellung der feinen Zellen, während die Fibrillen fast unverändert bleiben. Im Heerde und dessen Randpartien, auch ins Gesunde hineinreichend, zahlreiche, meist mononucleäre Zellen mit kugeligen, doppelbrechenden Protoplasmaeinschlüssen. Die grössere Zahl der Krystalle liegt innerhalb der Zellen. Nirgends findet man Würfel in die Zellen eingeschlossen. Daneben in den Randpartien im jugendlichen Bindegewebe ziemlich reichliche Körnerzellen mit gleichartigen doppelbrechenden Zelleinschlüssen.

7 Tage. Biuratheerd: 3 ziemlich nahe einander anliegende infrafasciale Heerde, jeder von ihnen von einem gut tingirten zellreichen Saum umgeben, der in die dunkelgefärbte Masse des Heerdes übergeht. Das zwischen dem Heerde liegende Gewebe ebenfalls viel zellreicher als normal und in dem kleinen umgebenden Gefäss eine ganz geringe Extravasation mononucleärer Zellen. Die Zellen dieses Gewebes zum geringen Theil poly-, mehr mononucleäre Leukocyten, zum grössten Theil Bindegewebszellen. Im Heerde vereinzelte kleine nekrotische Inseln, wenig an der Zahl. Der grösste Theil des Heerdes besteht aus ausserordentlich zellreichem Gewebe. In gleicher Menge polynucleäre Leukocyten und fixe Gewebszellen mit grossem rundem Kern, in geringerer Zahl auch mononucleäre kleine Lymphocyten. Die Zellen liegen ausserordentlich dicht, so dass die Grundsubstanz nicht zu erkennen ist. Riesenzellenbildung im Heerde fehlt. Auch hier dringt von der Peripherie aus jugendliches Bindegewebe in den Heerd ein, vereinzelte Riesenzellen bildend. Die Kapsel ist breit, zellreich und ihre Zellen grossleibig und kugelig. In einem die Biuratkrystalle noch führenden anderen Präparate von 7 Tagen liegen in einer ziemlichen Entfernung vom Heerde in den Gewebsspalten ganze Reihen von Zellen, die mit doppelbrechenden braunen

Körnern dicht angefüllt sind; diese füllen so deutlich die Lymphspalten aus. Dass diese Zellen nicht immer hier gelegen, sondern eingewandert sind, erhellt aus dem Umstand, dass das sie tragende Gewebe nicht die geringsten Zeichen localer Irritation trägt, die an Stellen der Biuratein-lagerung nie fehlt. (Tafel I Figur 3.)

Kalkheerd: Subfascialer, ziemlich abgegrenzter, von einer schmalen Zone circulär verlaufender Bindegewebsfasern abgeschlossener Heerd meist schollenförmiger Krystalle. Wanderzellen, meist mononucleäre, werden vereinzelt in dem anschliessenden Bindegewebe, reichlicher im Heerde selbst vorgefunden. Auch in den direct dem Heerd anliegenden Gefässen keine Extravasation. Der Heerd selbst zeigt ein Gerüst theils gequollener, theils nicht gequollener Fasern, die meist unregelmässige Form haben. Er ist sehr zellreich theils in Folge von Leukocyten, wie an der Peripherie oder gequollenen Gewebszellen, wie besonders im Centrum. Die letzteren sind schlecht gefärbt und mässig gut tingirt. Kleine gekörnte Schollen liegen zwischen den Gerüstfibrillen; sie machen den Eindruck einer kleinen Exsudation in die Gewebsmaschen. Von der schmalen Kapsel aus wuchert äusserst mächtig junges Bindegewebe gegen den Heerd vor, reichlich Riesenzellen bildend. Hier sind die Leukocyten in starker Minderzahl vertreten. In der eigentlichen Kapsel, d. h. dem ursprünglichen Gewebe, sind die Zellen weniger kugelig; deutliche Vascularisation. Im Heerde und vor Allem in den Randpartien zahlreiche mono- und polynucleäre Zellen, die grosse oder auch kleine kugelige, radiär strahlige doppelbrechende Einschlüsse tragen. Die erwähnten Riesenzellen des vordrängenden Kapselgewebes tragen ohne Ausnahme selten mehrere, meist nur einen doppelbrechenden, meist kugeligen und radiärstrahlige Körper in sich, der entweder in der Mitte liegt, so dass rings um ihn an der Zellwand die Kerne stehen, oder aber die Kerne liegen in einem Häufchen nebeneinander, den übrigen Protoplasmaleib den Krystallen überlassend. Nirgends zeigen diese Einschlüsse Würfelform. In Spalten des umgebenden Gewebes, das mit Sicherheit niemals in den Bereich des Heerdes gehörte, trifft man vereinzelte Zellen mit krystallinischen Einschlüssen.

8 Tage. Biuratheerd: Grosser dichter Heerd, der an einzelnen Stellen stark ausgezackt ist; jedenfalls fehlt ihm die mehr geradelinige Abgrenzung. Die Krystalle sind fleckenweise dicht gelagert, während die anderen Partien des Heerdes von Krystallen fast vollständig frei sind. An den dichten Stellen liegen sie als Kugeln, an den anderen als Nadeln. Der Heerd ist von einer zellreichen breiten Kapsel umzogen. Leukocyten hier überall in mässiger Menge. Extravasation sowohl im Heerd als auch aus den nächstliegenden Gefässen nur ganz unbedeutend. Wo das Biurat dicht liegt, besteht vollständige schollenförmige Nekrose. Diese nekrotischen Inseln sind von einem Saum eingefasst, dessen Zellen dichter gelagert, vor Allem aber viel intensiver gefärbt sind, als im übrigen erhaltenen Gewebe. Wir finden in demselben mangelhaft begrenzte Zellen mit bis 4 Kernen, dann ausgesprochene Riesenzellen, die zum Theil in den Krystallhaufen drin liegen. Das übrige Gewebe des Heerdes zeigt gequollene unregelmässige Grundsubstanz, leicht gequollene, mässig tingirte Gewebezellen, wenig Leukocyten, ziemlich viel Kern-

trümmer. Kapsel besteht vorzugsweise aus jugendlichem Bindegewebe; in den dem Heerde naheliegenden Theilen ist von Grundsubstanz fast nichts zu sehen. In der Umgebung, meist schon ausserhalb der Kapsel liegend, vereinzelte grosse, meist einkernige Zellen, deren Protoplasmaleib eine unregelmässige, körnige, doppelt lichtbrechende Substanz enthält. Dicht dem Heerde anliegend vereinzelte nicht sehr grosse Riesenzellen.

Kalkheerd: Infrafascialer circumscripter Heerd. Die theils würfel-, theils schollenförmigen Krystalle sind nicht dicht gelagert; in den peripheren Partien liegen sie meist ganz vereinzelt. Der Heerd liegt in vollständig reactionsloser Umgebung. Eine eigentliche Kapsel lässt sich nicht erkennen. Von einem schmalen Saum jugendlichen Bindegewebes aus ziehen massenhaft junge Bindegewebszellen in den Heerd hinein, sodass in einer fast die Hälfte des Radius einnehmenden Breite der Heerd organisirt ist; zwischen diesen grossleibigen Bindegewebszellen liegen reichlich grosse Riesenzellen mit 8—10 Kernen. Von Grundsubstanz sind nur in den peripherstен Theilen breite Fibrillen zu erkennen; ganz vereinzelt allerdings findet man auch in den centraleren Partien Faserzüge. Leukocyten sind nur noch vereinzelt in den centralen Theilen zu finden, sonst sind hier die Zellen freie Bindegewebszellen, die ebenfalls ziemlich gross und rundlich sind, aber keine so deutliche Kerntinction besitzen, wie die Zellen an der Peripherie. Die als Kapsel anzusprechenden peripherstен Zellen sind ebenfalls vergrössert aber länglich oval und liegen zwischen breiten kurzen Bindegewebsfibrillen. Im Heerde eine Menge einkernige Zellen, die in ihrem grossen Protoplasmaleibe eine stark lichtbrechende krystallinische Masse enthalten, die ebenso wie die würfelförmigen Krystalle doppelt bricht. Die Riesenzellenbildung ist auch hier über den ganzen Heerd reichlich verbreitet, hält sich aber vor allen im neugebildeten Bindegewebe der peripheren Zone. Krystallinische Einschlüsse führende Zellen werden in der weiteren Umgebung vermisst.

9 Tage. Biuratheerd: Im scharf umschriebenen infrafascialen Heerde liegen grössere Inseln dichter Krystallansammlung, während dazwischen der Heerd fast vollständig frei von Krystallen ist. Die Inseln führen doppelbrechende runde Schollen mit dem oft genannten gekörnten Centrum und der Radiärstreifung des peripheren Ringes. Daneben sehr zahlreiche deutliche Nadelformen. Die Umgebung zeigt erhöhten Zellreichthum, in der näheren Umgebung durch Bindegewebszellen-Vermehrung, in der weiteren durch Leukocyteninfiltration bedingt. Extravasation auch an den grösseren Gefässen der Nachbarschaft. Der ausgewaschene Heerd zeigt einzelne grössere vollständig nekrotische Inseln, deren Schollen sehr deutlich sind und die Form der Biuratschollen wiederholen, aber nicht mehr doppelbrechend sind; der nicht nekrotische Theil des Heerdes ist meist krystallfrei und sehr zellreich, vor Allem am Rande der nekrotischen Inseln, wo gleichzeitig die Tinction verstärkt ist. Die Zellen des sehr kernreichen Heerdes sind rundlich klein und einkernig, daneben sind vereinzelte polynucleäre Leukocyten und viele gequollene Bindegewebszellen zu finden. Wo Riesenzellen getroffen werden, enthalten sie kaum mehr als 3—4 Kerne. Den Heerd umzieht eine sehr breite Kapsel Bindegewebes, das in den peripheren Theilen breite Fibrillen trägt, ziemlich gefässreich ist, während in dem centralen Theile Gefässe wie Fibrillen

fast fehlen. Im Grunde grosse, gegen den Heerd ragende, aber nur wenig in denselben hineinsprossende blasige Zellen. An einzelnen Stellen meist kleine homogene Schollen. Doppelbrechende Körnchen führende einkernige Zellen nur vereinzelt. In der Kapsel vereinzelte Riesenzellen, in denen einige dunkle aber nicht doppelbrechende Körner liegen.

Kalkheerd: Suprafascialer, dichter, ziemlich gleichmässiger Heerd mit geringer Randverstreuung. Krystalle zeigen Würfel- und Schollenform. In der Umgebung fehlt eine deutliche Extravasation. Der ausgewaschene Heerd ist mässig zellreich und ziemlich gleichmässig tingirt. Zwischen den zellreichen Gewebstheilen zeigt sich ab und zu eine kleine Masche, in den Lücken ist eine etwas gekörnte, schlecht gefärbte krümelige Substanz. Eigentliche nekrotische Schollen bestehen nicht, die Heerde sind nicht grösser als eine gewöhnliche Bindegewebsspalte und ihre Abgrenzung geschieht auch durch gespannte, allerdings unregelmässig geformte Bindegewebsfibrillen. Leukocyten fehlen im Heerde fast ganz; die Zellen sind meist grosskernige fixe Bindegewebszellen. An den Randpartien ragen junge Zellen der etwas gequollenen ursprünglich sehr schmalen Bindegewebskapsel in den Heerd hinein, deutliche Riesenzellen bildend. Die Kapsel wird dadurch breiter. An ganz kleinen Heerden eine vollständige Organisation durch Einwuchern der von der Kapsel ausgehenden Bindegewebszellen. Zwischen diesen erkennt man z. Th. kleine junge Gefässe, zum anderen Theil Reste des ursprünglichen Heerdgerüstes. Unter den Bindegewebszellen findet sich eine grössere Zahl von Riesenzellen. Vor Allem im Heerde, seltener in der Kapsel einkernige Zellen mit doppelbrechenden grossen Zelleinschlüssen. Die Riesenzellen sind zum Theil ausserordentlich gross und tragen mächtige Krystallmassen in sich.

10 Tage. Biuratheerd: Scharf umschriebener suprafascialer Heerd, in dessen sehr zellreichem Gewebe einzelne grosse und viele kleinere Inseln dicht gelagerten Biurats liegen, während die dazwischen liegenden Theile nur wenig Injectionsmasse führen. Das Biurat zeigt an den letzteren Stellen nur Nadelform, während in den dichten Heerden neben dieser auch Schollenform vorkommt. Die Umgebung zeigt längs den kleinen Gefässen etwas vermehrten Zellreichthum und somit ganz bescheidene Extravasation polynucleärer Leukocyten. An den Stellen der dichten Biurateinlagerung fehlt auch im ausgewaschenen Präparate jede Tinction, indem sich der Heerd aus unregelmässig geformten Schollen zusammensetzt, die nur undeutlich die Form der früheren Biuratschollen wiederholen. In den kleineren dieser Heerde und an den Randpartien der grösseren findet man vereinzelt liegend grosse Zellen, undeutlich tingirt ohne deutliche Kernfärbung, sie machen schon wegen ihrer Grösse den Eindruck von Riesenzellen. Die Zellen finden sich aber auch an den Stellen, wo die Biurate weniger dicht gelegen und wo keine nekrotischen Inseln zu sehen sind. Hier sind diese vielkernigen Riesenzellen deutlicher ausgebildet. In den nicht nekrotischen Theilen des Heerdes ist der grosse Zellreichthum, hinter dem jede Zwischensubstanz verschwindet, bedingt durch kleine einkernige Rundzellen, und grosse blasige Gewebszellen, die allerdings sehr in der Minderzahl sind. Oft umgibt ein ganzer Kranz von Kerntrümmern die nekrotischen Inseln und in

diesen letzteren liegen oft kleine Gruppen zerfallener Zellen und Kerne. Die Kapsel ist nur schmal und tritt bei schwacher Vergrösserung als solche kaum hervor. Bei stärkerer Vergrösserung aber erkennt man am Heerdrand eine ziemlich breite Zone gequollenen jugendlichen Bindegewebes, und auch eine Vergrösserung der meisten Zellen des etwas entfernter liegenden, direct umgebenden Gewebes. Die erwähnten Riesenzellen des Heerdes ebenso wie die in dem frisch gewucherten Bindegewebe der Kapsel führen vereinzelte doppelbrechende Körner. Daneben findet man sehr reichliche kleinere doppelbrechende Körnerzellen; sowohl im Heerde selbst, als auch in ziemlicher Entfernung ausserhalb desselben.

Kalkheerd: Ziemlich circumscripter, suprafascialer Heerd, der in den Randpartien ziemlich reichlich aber doch wenig dicht liegend, im Centrum aber nur ganz vereinzelt würfelförmige Krystalle enthält. Die nächste Umgebung zeigt einen unbedeutenden vermehrten Zellreichthum fast ausschliesslich durch Vermehrung der Bindegewebszellen bedingt. Nirgend Extravasation. Der ausgewaschene Heerd ist gleichmässig zellreich und zeigt nirgends nekrotische Heerde; ganz kleine, schlecht tingirte Massen finden sich vereinzelt zwischen Gewebsmaschen eingelagert. Im Centrum weist er eine dichte Menge kleiner, einkerniger Randzellen auf, neben wenigen grösseren gequollenen einkernigen Zellen; selten polynucleäre Leukocyten und noch seltener Kerntrümmer. Die Grundsubstanz ist unregelmässig und soviel zu sehen, schlecht fibrillär gefärbt. Das anliegende alte Bindegewebe der Umgebung zeigt keine Veränderung, dagegen geht von ihm aus eine grosse Bindegewebsneubildung, die gleichzeitig zur Bildung von Riesenzellen führt. Auf diese Weise ist der ganze Heerd von einer ziemlich breiten, gleichmässig vertheilten Zone jungen, Riesenzellen einschliessenden Bindegewebes nach aussen abgegrenzt. Im Heerde, vor Allem aber in der Kapsel in ziemlich gleicher Menge sehr zahlreiche, einkernige grosse Zellen und Riesenzellen, die in ihrem Protoplasmaleib neben einer stark lichtbrechenden und doppelbrechenden annähernd homogenen Masse auch doppelbrechende Körper tragen.

12 Tage. Biuratheerd: Dicht unter der Fascie liegender ziemlich circumscripter Heerd, in dem die Biuratnadeln in kleinen Inseln dicht eingelagert sind, während in den dazwischen liegenden zellreichen Partien nur vereinzelte Nadeln oder Schollen liegen. Die nächste Umgebung zeigt eine ganz geringe entzündliche Reizung. Der Heerd setzt sich zusammen aus einer Summe kleinerer nekrotischer Inseln, die der dichten Biuratlagerung entsprechen. Das dazwischen liegende Gewebe des Heerdes, das fast keine freiliegenden Biuratnadeln trägt, ist vorzugsweise jugendliches Bindegewebe, dem etwas breitfaserige Grundsubstanz beigegeben ist. Neben den grossblasigen Bindegewebszellen findet man sehr reichliche ziemlich grosse Riesenzellen, die oft den Heerden dichter Krystalleinlagerung dicht anliegen und diese so umschliessen. Seltener werden auch polynucleäre Leukocyten getroffen. An dieses jugendliche Bindegewebe schliesst sich eine schmale Zone etwas gequollenen alten Bindegewebes. Nach diesem Bilde ist es im Vergleich zu annähernd gleich grossen Heerden der früheren und späteren Tage nicht zweifelhaft, dass wir mit diesem Schnitte den Heerd gewissermaassen nur gekappt

haben. In den genannten Riesenzellen, die man vor Allem auch in den Randpartien findet, liegen doppelbrechende Körner, längliche Krystalle. Die letzteren zeigen keine scharfen Nadeln mehr, aber geben die ursprüngliche Nadelform noch etwas wieder. Reichliche doppelbrechende Körnerzellen in und um den Heerd.

Kalkheerd: Scharf umschriebener suprafascialer Heerd mit wenig dichter aber ziemlich gleichmässiger Einlagerung würfelförmiger Krystalle. Ausserhalb der scharf abschliessenden Kapsel fehlt jede Zellvermehrung. Der Heerd selbst ist etwas zerklüftet durch kleine Inselchen krümliger Substanz, die in Bindegewebsspalten eingelagert ist. Das Gewebe ist ziemlich zellreich, in seinen Fibrillen unregelmässig, aber nicht zerfallen. Die Zellen vorzugsweise einkernige grosse Bindegewebszellen, daneben aber kleine einkernige Rundzellen. Ueberall sind die Kerne schlecht gefärbt, selten einige Kerntrümmer. Eine deutliche Kapsel schliesst den Heerd ab. Diese ist gebildet von reichlich wuchernden jungen Bindegewebszellen und kleineren Gefässen, die von dem nunmehr unveränderten Gewebe der nächsten Heerdumgebung abstammen, dann in den Heerd hineinsprossen. Je mehr sie eindringen, um so deutlicher treten Riesenzellen unter ihnen auf. Auch in diesem neuen jugendlichen Bindegewebe, das schon im Heerde selbst liegt, erkennen wir feinste Blutgefässe. Im Heerde, vor Allem in der Kapsel reichliche Riesenzellen, die doppelbrechende Körner und grössere Schollen führen; mit HCl ausgewaschen, zeigen sie grossen Vacuolen ähnliche Flecke. Auch viele einkernige kleine Zellen mit doppelbrechenden Körnern imHeerde selbst.

16 Tage. Biuratheerd: Suprafascialer, ziemlich scharf abgegrenzter Heerd, dessen grössere Hälfte vollständig frei von Biurat ist, während der übrige Theil sich als rundlicher Heerd dichter Biuratincrustation darstellt. Das Biurat grösstentheils als Schollen. Die weitere Umgebung ist in der Nähe der Gefässe zellreicher als normal. Die Extravasation ist aber nirgends lebhaft. Der ausgewaschene Heerd zeigt in den Theilen geringerer Biurateinlagerung einen starken Zellreichthum, vorwiegend kleine Rundzellen, dazu vereinzelt polynucleäre Leukocyten, selten grössere Bindegewebszellen. Die Grösse der verschiedenen Kerne ausserordentlich verschieden, vielfach auch ganz kleine Kerntrümmer intensiv gefärbt. Die Grundsubstanz zeigt nirgends ordentliche fibrilläre Structur, sondern besteht aus gequollenen Bindegewebszügen, manchmal etwas gestreiften Schollen. Wo das Biurat sehr dicht lagert, finden sich nur homogene rundliche Schollen, in der Grösse den Krystallschollen entsprechend. Zwischen diesen Schollen befinden sich vereinzelte Kerntrümmer, nirgends ganze Zellen. Am Rand der nekrotischen Insel vereinzelte Riesenzellen. Der Heerd von einer deutlichen, ziemlich breiten Kapsel jungen Bindegewebes umschlossen. Zunächst dem Heerde liegend findet sich gar keine Zwischensubstanz, sondern nur mächtige junge Bindegewebszellen, die auch in den Heerd hinein vordrängen. Ausserhalb dieser Zone sitzen grossblasige Bindegewebszellen zwischen ziemlich vielen grossen Bindegewebsfasern. Ueberall in der Zone des jugendlichen Bindegewebes reichliche wenn auch nicht sehr grosse Riesenzellen zu sehen, ohne krystallinische Einschlüsse. Dicht an der scharf umschriebenen Biuratinsel eine Reihe grösserer Riesenzellen, die wenig doppelbrechende

Körner führen. Von doppelbrechenden Körnerzellen ist nirgends etwas zu entdecken.

Kalkheerd: Grosser, circumscripter suprafascialer Heerd, der nur central und nur vereinzelt Kalkkrystalle in Würfel- oder Schollenform führt. Entzündliche Reizung der Umgebung fehlt. Im ausgewaschenen Heerde erkennt man erst eine sehr breite periphere Zone, die nur aus jugendlichem Bindegewebe besteht, fast ohne Zwischensubstanz und in grossen Mengen mächtige Riesenzellen führt. In den äusseren Partien dieser Zone finden sich zwischen den Bindegewebszellen auch unregelmässige Fasern und vereinzelte polynucleäre Leukocyten, sowie in reichlicherer Zahl auch kleine Rundzellen. Im Centrum des Heerdes selbst sind selten Riesenzellen zu finden, während die übrigen Zellen, polynucleäre Leukocyten, kleine Rundzellen und eine unregelmässig geformte Zwischensubstanz prävaliren. Ausserhalb des Heerdes schliesst sich als ursprünglich gequollenes Nachbargewebe eine ziemlich breite Zone alten Bindegewebes an, dessen Zellen leicht gequollen sind und das auch besonders in den dem Heerde anliegenden Theilen vereinzelte junge Bindegewebszellen führt. Im Heerde eine Menge grosser Riesenzellen, die grosse doppelbrechende Kugeln in ihrem Protoplasmaleibe einschliessen. Wo der Kalk als Würfel erscheint, da liegt er frei im Gewebe, während er an den Stellen, wo er als Kugeln auftritt, stets in Zellen eingeschlossen ist. Neben den Riesenzellen auch einzelne einkernige Krystallmassen führende Zellen, die ausgewaschen als grossblasige Zellen imponiren. Auch Riesenzellen, deren Protoplasmaleib einen ganz gleichen aber nicht so stark lichtbrechenden und vor Allem nicht doppelbrechenden Körper führt. Nach Entfernung der krystallinischen Masse durch Salzsäure und Wasser findet man an der Stelle der früheren Krystalleinschlüsse eine unregelmässig schwach gefärbte organische Substanz.

19 Tage. Biuratheerd: Grosser circumscripter suprafascialer Heerd, der in einer Menge grösserer und kleinerer Inseln das Biurat in Form von homogenen, gelben, doppelbrechenden Schollen führt. In sämmtlichen Gefässen der Umgebung vermehrter Zellreichthum, vorwiegend bedingt durch kleine Rundzellen, weniger durch polynucleäre Leukocyten. Im ausgewaschenen Präparat entsprechend den Biuratinseln Häufchen vollständig nekrotischer Zellen. Diese Inseln heben sich scharf von der Umgebung, dem übrigen Gewebe des Heerdes ab, indem sie von einem Kranz von dichtsitzenden Kernen umschlossen sind. Da diese Kerne ein nach aussen abgeschlossener Ring gut gefärbten Protoplasma gewissermaassen zu einem Ganzen zusammenhält, so gewinnt man den Eindruck, dass diese vielen kleinen Inseln nichts anderes sind, als die krystallinischen Einschlüsse grosser, mächtiger Riesenzellen. Die kleineren Inseln unter ihnen lassen diese Auslegung ohne Weiteres zu. Zwischen diesen Riesenzellen liegt ein sehr zellreiches jugendliches Bindegewebe, das nur aus grossgequollenen Zellen mit runden Kernen besteht und annähernd keine Zwischensubstanz führt. Viele von diesen Zellen zeigen einen wandständigen Kern und tragen im Protoplasmaleibe eine scharf umschriebene, schlecht gefärbte Masse. Das den Heerd einschliessende Gewebe ist kaum verändert. Nur in den zunächst liegenden Theilen findet sich ein durch Wucherung vermehrter Zellgehalt.

Kalkheerd: Circumscripter, grosser infrafascialer Heerd, in dessen Centrum die Würfel und Schollen dicht gelagert sind. An einigen Gefässen der nächsten Umgebung findet man vermehrten Zellreichthum. Der Heerd theilt sich in eine Centrale von Krystallen eingenommene, wenig zellreiche und in eine periphere, ausserordentlich zellreiche Hälfte. In der ersteren findet man die Bindegewebszellen und wenige Leukocyten mit den Krystallen untermischt; die meisten Zellen haben krystallinische Einschlüsse. Die Grundsubstanz ist wie in den ersten Tagen unregelmässig aufgequollen, aber nirgends nekrotisch. Kerntrümmer werden kaum angetroffen. Dieses ganze Gewebe ist in seiner Färbbarkeit ganz erheblich herabgesetzt. Die periphere Hälfte des Heerdes setzt sich aus lauter jungen Bindegewebszellen und reichlichen Riesenzellen zusammen. Ein grosser Theil der ersteren trägt krystallinische Einschlüsse, während die Riesenzellen ohne Ausnahme mit solchen beladen sind. In den letzteren liegen die Krystalle als unregelmässige Schollen, seltener als Kugeln, meist central, so dass sie von den Kernen eingefasst werden. Alle Einschlüsse sind doppelbrechend. Leukocyten fehlen hier fast vollständig. An sie schliesst sich peripher ein schmaler Saum von Bindegewebe an, dessen Zellen ab und zu etwas aufgequollen sind; weiter nach aussen ist das Gewebe normal. Vor Allem entdeckt man nirgends Zellen mit krystallinischen Einschlüssen mehr.

22 Tage. Biuratheerd: Circumscripter, grosser suprafascialer Heerd, der im Centrum, in verschiedenen grossen Inseln dichte Biuratlagerung zeigt, während in den übrigen Theilen nur vereinzelt die Nadeln liegen. Die Gefässe in der nächsten Umgebung zeigten etwas vermehrten Zellreichthum in dem ihnen anliegenden Gewebe, es besteht dort eine ganz geringe Extravasation. Im ausgewaschenen Präparate erkennt man einen aus vielen grossen Schollen zusammengesetzten nekrotischen Heerd, der von einem ganz schmalen intensiv tingirten Saume umgeben ist. Ganz vereinzelt sieht man zwischen den Schollen da und dort ein Häufchen stark tingirter Kerne mit undeutlichem Zellleibe oder vereinzelten unregelmässigen Fasern, oder es gehen solche feine Züge von dem stark tingirten Saume in den Heerd hinein. Der Saum setzt sich zusammen aus wenig stark gefärbten jugendlichen Bindegewebszellen, polynucleären Leukocyten, intensiv gefärbten Kerntrümmern, und wenigen und auch nur kleineren riesenzellenartigen Bildungen. An diesen Saum schliesst sich, peripher mit zum Heerd gehörend, eine breite Zone jungen grosszelligen Bindegewebes an, stellenweise kleine nekrotische Inseln umschliessend, meist ohne jegliche Zwischensubstanz. Hier treten die Riesenzellen deutlich, aber ebenfalls verhältnissmässig sehr klein auf, die centraleren Partien schliessen zudem kleine Rundzellen, Kerntrümmer mit in sich ein. Dieser Zone schliesst sich eine breite Zone älteren Bindegewebes an, deren Fibrillen weniger, die Zellen aber stark geschwollen sind. Beide Zonen zeigen deutliche und zum Theil starke Vascularisation. Keine Körnerzellen.

Kalkheerd: Grosser, scharf umschriebener infrafascialer Heerd dichtgelagerter krystallinischer Schollen und Würfel. Die Umgebung zeigt keine Zeichen entzündlicher Reizung. Der Heerd zeigt mit Ausnahme des äussersten Randes ziemlich gleichmässiges Verhalten, nur

sind die centralsten Partien im Verhältniss zu den übrigen mehr peripher liegenden weniger zahlreich. Die Zellen sind überall vorwiegend grossblasige Bindegewebszellen. Daneben findet man besonders peripher eine Reihe kleiner Rundzellen. Die Grundsubstanz ist im ganzen Heerde gleich; sie ist unregelmässig gequollen und durchweg schlecht und unregelmässig tingirt, ebenso wie die in ihr liegenden fixen Zellen. Der äusserste Saum zeigt sich als ein in der ganzen Peripherie ziemlich gleichmässig breiter Streifen jungen Bindegewebes, das zahlreiche Riesenzellen in sich führt, aber fast jeder Grundsubstanz entbehrt. Ein grosser Theil dieser Zellen und fast alle Zellen des übrigen Heerdes tragen krystallinische Einschlüsse, ebenso wie die Riesenzellen. An den Heerd schliesst sich normales Gewebe an. Nur vereinzelt findet man an den zunächstliegenden Zellen etwas Aufquellung.

26 Tage. Biuratheerd: Subfascialliegender mittelgrosser Heerd, in dem 3 grössere Inseln dichter Biurateinlagerungen zu sehen. Die dazwischen liegenden zellreichen Partien führen ganz vereinzelt einige undichte Gruppen von Nadeln, während an den Stellen der dichten Einlagerung die Krystalle zum grösseren Theile ebenfalls als Nadeln, zum kleineren aber als Schollen erscheinen. Ausserhalb des Heerdes ein mässig verstärkter Zellreichthum in den subfascialen Partien, während in den suprafascialen, selbst um die Gefässe herum jede Zellvermehrung fehlt. Den dichten Krystalleinlagerungen im Heerd entsprechen im ausgewaschenen Präparate grosse nekrotische Inseln aus homogenen, schlecht tingirten Schollen sich zusammensetzend, kleine Gruppen stark tingirter Körner beziehungsweise Kerntrümmer in sich schliessend. Die die Nekrose umgebende Heerdmasse ist sehr intensiv tingirt, im Verhältniss zu seinen mehr abseits liegenden Theilen. Diese vermehrte Tinction durch eine grosse Menge scharf gefärbter Kerntrümmer, kleiner Rundzellen und vereinzelter polynucleärer Leukocyten bedingt. Der ganze übrige Heerd setzt sich zusammen aus jungen Bindegewebszellen, zwischen denen noch stark tingirte Kernmassen, entsprechend dem obengenannten Nekrosensaum, aber keine Fibrillen liegen. In den peripheren Theilen werden mehr und mehr junge Gefässe bemerkt. Den jungen Bindegewebszellen schliesst sich ein breiter Saum Bindegewebe an, der deutliche Bindegewebsfibrillen, und gequollene grosse Bindegewebszellen zeigt und reichlich vaskularisirt ist. In den von Biuratnadeln wenig dicht befallenen Theilen, ebenso, aber weit seltener, in der Nähe der dichten Inkrustation reichliche kleinere Riesenzellen, die im Protoplasmaleibe viele doppelbrechende Körner tragen. Sämmtliche Kerne dieser Zone zeigen ein erhebliches Brechungsvermögen. Im Allgemeinen liegen die Riesenzellen um so näher an der Biuratinsel, je weniger gross dieselbe ist. Von kleinen doppelbrechenden Könerzellen ist auch an den Stellen, wo wenig Nadeln undicht in Gruppen liegen, nichts zu erkennen.

Kalkheerd: Infrafascialer, grosser Heerd, dessen centrale Partien gleichmässig vertheilt und ziemlich dicht den Kalk als unvollkommene Würfel tragen. Stark Randstreuung. Die nächste Umgebung zeigt stellenweise etwas erhöhten Zellreichthum. Zellextravasation wird aber nirgends beobachtet. In dem ausgewaschenen Heerde sehen wir da, wo der Kalk dicht lagert, eine schlechte Tinction des ziemlich zellreichen

Gewebes, das eine zum Theil etwas gequollene und zum anderen Theil wieder zerrissene Grundsubstanz hat; eine wirkliche homogene Nekrose aber besteht nirgends. Der periphere Abschnitt des Heerdes aber besteht aus lauter jugendlichen Bindegewebszellen, die in grosser Menge Riesenzellen von 6—10 Kernen einschliessen und kaum eine Grundsubstanz führen. Diese Zellen dringen deutlich in das veränderte vom Kalk in Beschlag genommene Gewebe ein. Diesem Theile peripher sich anschliessend, folgt ein Saum alten Bindegewebes, das selbst nicht gequollen ist, aber vereinzelte, zu Riesenzellen zusammengeflossene Bindegewebszellen einschliesst. Deutliche Vascularisation besteht nirgends. Im Heerde selbst, wo die Krystalle dicht nebeneinander liegen, finden sich reichliche grössere mehrkernige und kleinere einkernige Zellen mit körnigen, doppelbrechenden Einschlüssen. In dem jungen Bindegewebe der Kapsel massenhafte Riesenzellen mit doppelbrechenden Körnern im Protoplasmaleib, seltener mit grösseren Kugeln.

30 Tage. Biuratheerd: Scharf umschriebener suprafascialer Heerd, der fast in toto dicht mit Biuratnadeln incrustirt ist. Schollenform zeigt das Biurat hier überhaupt nur vereinzelt. Ausserhalb des grossen Heerdes ganz kleine Inseln sehr dichter Krystallanhäufung. Streifenweise den Gefässzügen entsprechend, zeigt die Umgebung vereinzelt Zellvermehrung, die durch Zunahme der feinen Gewebszellen, nicht aber durch Extravasation bedingt ist. Fast der ganze Heerd ist eine nekrotische Insel, aus homogenen rundlichen Schollen sich zusammensetzend. Vereinzelte Gruppe von Kernen und Kerntrümmern einschliessend eine einzelne Gruppe Zellen, deren Protaplasmaleib nicht von einander abzugrenzen ist. An diesen Heerd schliesst sich eine scharf abgegrenzte bindegewebige Kapsel mit normalen Fibrillen an, die in ziemlicher Breite gequollene und vermehrte fixe Zellen trägt. Wo die nekrotische Insel bis an diese Kapsel heranreicht, da fehlt die Zone, die in früheren Präparaten nur aus jugendlichen Bindegewebszellen besteht. Die Vascularisation ist nur spärlich, die Riesenzellenbildung mässig. Um die 3 kleinen dichten Biuratheerde der Umgebung vereinzelte reichlich doppelbrechende Körner führende rundliche Zellen, aber auch solche in weiterer Entfernung von diesen kleinsten Heerden in den Bindegewebsspalten liegend. An der Kapsel ganz vereinzelt eine Riesenzelle.

Kalkheerd: Grosser subfascialer, viel gebuchteter Heerd, in dem mit einfachem Lichte nirgends Krystalle zu erkennen sind. Die Umgebung des sehr grossen Heerdes zeigt überall etwas vermehrten Zellreichthum, aber keine besondere Zellextravasation, sondern um die Gefässe eine grössere Zahl kleiner Rundzellen, und vermehrte Bindegewebszellen. Der ganze Heerd zeigt sich als ein Feld ziemlich dichter Zellansammlung. Kleine Rundzellen, vor Allem dann polynucleäre Leukocyten und auch vereinzelte Bindegewebszellen liegen in der unbestimmt gezeichneten aber jedenfalls nicht homogenen Grundsubstanz. In den mehr peripheren Theilen treten die jungen Bindegewebszellen immer reichlicher auf und mit ihrem Ueberhandnehmen treten auch kleine Gefässe auf. Auch Riesenzellen, doch nicht sehr zahlreich, finden sich hier. Diese jungen Bindegewebszellen stehen in directem Zusammenhang mit einer ziemlich breiten Bindegewebskapsel, in der ziemlich häufig poly-

nucleäre Leukocyten getroffen werden. In diesem grossen wuchernden Gewebe vereinzelt, häufig an den Stellen, wo noch Reste des alten Heerdes, Riesenzellen. Auch mit polarisirtem Lichte nirgends Krystalle nachzuweisen.

35 Tage. Biuratheerd: Gut abgeschlossener, infrafascial liegender Heerd, dessen Centrum grosse, dessen Peripherie kleine Inseln in Schollenform liegenden Biurates trägt. Von Krystallnadeln ist auch in den zahlreichen Theilen des Heerdes nichts zu sehen. In der Umgebung ist eine ganz geringe Zellvermehrung an den Gefässen zu bemerken, die aber oberhalb der Fascie nicht mehr besteht. Der Heerd setzt sich aus den gesammten Inseln und einem zwischen diesen liegenden zellreichen Gewebe zusammen. Die ersteren zeigen ausgewaschen eine vollständig homogene Nekrose. Sie sind umringt von einem schmalen stark tingirten Saume, der sich vorwiegend aus Kerntrümmern und gequollenen Bindegewebszellen zusammensetzt. Das zellreiche Gewebe des Heerdes ist junges Bindegewebe, fast ohne jegliche fibrilläre Grundsubstanz, untermischt mit Riesenzellen und vereinzelten Leukocyten. Nur im Centrum des Heerdes, wo die Inseln grösser sind und dichter liegen, da ist das periphere Gewebe nicht so zellreich. Die grossen Bindegewebszellen sind hier schlechter tingirt als in der Peripherie, Riesenzellen sind eine Seltenheit. Wo man Grundsubstanz trifft, da ist sie gequollen und zum Theil schollig zerfallen. Das dem Heerde direct anliegende alte Bindegewebe der Umgebung zeigt in mässiger Breite öfters noch Aufquellung seiner zelligen Elemente.

Kalkheerd: Scharf umschriebener Heerd mit gleichmässig dichter Einlagerung der bald würfel- bald schollenförmigen Krystalle. Die Umgebung zeigt nirgends Zeichen entzündlicher Irritation. Der Heerd zerfällt in einen centralen, weniger zellreichen und mit Krystallen dicht angefüllten Theil und in eine peripher stark zellreiche Zone, in der die Krystalle weniger dicht liegen. Das Gewebe des Centrum führt fast ausschliesslich fixe Gewebszellen und eine unregelmässig gequollene, aber noch fibrillär gebaute Grundsubstanz. Leukocyten fehlen vollständig, je mehr man sich der Peripherie nähert, um so zahlreicher werden die gequollenen fixen Gewebszellen, bis schliesslich die peripherischen Theile nur noch junge Bindegewebszellen ohne Zwischensubstanz sind. Leukocyten trifft man auch hier kaum, während Riesenzellen hier sehr häufig sind. Diese, wie auch die jungen Bindegewebszellen haben sehr häufig krystallinisch doppelbrechende Einschlüsse. Der Heerd ist umzogen von einer schmalen bindegewebigen Kapsel, altes Bindegewebe, dessen Zellen vereinzelt etwas gequollen sind.

40 Tage. Biuratheerd: Grosser suprafascialer Heerd, dicht abgeschlossen, dessen Centrum von grossen Biuratschollen eingenommen ist, während man an der Peripherie öfters Nadelformen begegnet. Die Umgebung zeigt an den Gefässen einen deutlichen vermehrten Zellreichthum, der durch mononucleäre Leukocyten bedingt ist. Der Heerd setzt sich aus einer grossen centralen, vollständig nekrotischen Partie und einer zellreichen peripheren Zone zusammen. In der ersteren findet man neben homogenen Schollen vereinzelte Gewebsgruppen und Inseln noch erhaltener Zellen oder auch nur Kerntrümmer. Die periphere Partie

verdankt ihren Zellreichthum vor Allem gequollenen Bindegewebszellen, dann kleinen mononucleären Rundzellen, und vereinzelten Leukocyten. Ganz am Rande des Heerdes besteht nur junges Bindegewebe, das reichlich Riesenzellen führt und als Ansammlung des umgebenden alten Bindegewebes angesehen werden kann. Das letztere enthält öfters und in grösserer Breite gequollene Gewebszellen, nirgends aber gequollene Fibrillen. Krystallinische Zelleinschlüsse sind in allen zellreichen Theilen des Heerdes, nirgends aber in der Umgebung zu finden. Vor Allem schliessen die Riesenzellen reichliche doppelbrechende Körner, seltener Schollen ein.

Kalkheerd: Gleichmässig dicht gelagerter, scharf umschriebener Heerd würfel- und schollenförmiger Krystalle. Die Umgebung nirgends von Leukocyten befallen. Der Heerd theilt sich in eine centrale wenig zellreiche Partie, auf die eine zellreichere sehr breite Zone folgt. Die Peripherie ist eingenommen von einem mässig breiten Saume jungen Bindegewebes. In dem centralsten Abschnitte liegen die Krystalle am dichtesten, während sie sich gegen die Peripherie mehr und mehr verlieren, so dass sie in der Bindegewebszone nur noch als Einschlüsse in vereinzelte grosse Riesenzellen zu sehen sind. Das Gewebe zeigt nirgends Nekrose, ist aber besonders im Centrum in der Färbbarkeit stark herabgesetzt. Ueberall findet man fixe Zellen, die krystallinische Einschlüsse tragen. Die Riesenzellenbildung ist besonders in der bindegewebigen Zone sehr stark. Das dem Heerde anliegende Gewebe zeigt keine Veränderungen.

50 Tage. Biuratheerd: Ziemlich grosser, gebuchteter, infrafascial liegender Heerd, der an 2 Stellen eine ziemlich dichte inselförmige Einlagerung von Biurat zeigt. Schollenform wird nicht gesehen, überall nur Krystallnadeln. Auch die weitere Umgebung — die suprafascialen Partien fehlen — zeigt erhöhten Zellreichthum, vereinzelt auch etwas Extravasation. Der ausgewaschene Heerd zeigt grosse Inseln vollständig nekrotischer Schollen, zwischen denen vereinzelte Gruppen von Kernen resp. Kerntrümmern liegen, deutlichen Zellen aber begegnet man hier nicht. Zwischen diesen nekrotischen Inseln liegt, mit unregelmässiger Grundsubstanz ein zellreiches Gewebe, vorzugsweise kleine Rundzellen, vereinzelt auch polynucleäre Leukocyten. Den ganzen Heerd umschliesst in breiter Zone ein zellreiches Bindegewebsnetz, dessen Fibrillen von normaler Breite, deren Zellen durchweg aber rundliche oder wenigstens ovale Form haben. Diese Zone geht allmählich in den Heerd über, in dem die Zellen schliesslich mehr und mehr die Ueberhand über die Fibrillen bekommen. Dieses Gewebe ist stark vascularisirt. Besonders in den centralen Partien finden sich überall Gruppen neu entstehender Kerne, die von dem gleichen Protoplasmaleibe zusammengehalten werden. Am Rande der nekrotischen Inseln reichliche grosse Riesenzellen. Sie haben fast alle körnige Einschlüsse, eine Doppelbrechung ist an ihnen nicht zu erkennen. Ganz vereinzelt in der Nähe des Heerdes eine Körnerzelle.

Kalkheerd: Subfascial liegt ein ziemlich circumscripter zellreicher Heerd, dem aber Krystalle vollständig fehlen. Die Umgebung ist vollkommen reizlos. Die localisirte Zellanhäufung ist durch eine Menge

junger Bindegewebszellen bedingt, denen fast jede fibrilläre Grundsubstanz fehlt. Ab und zu trifft man unter ihnen eine kleinere Riesenzelle. Dieser Heerd ist in seinen peripheren Theilen von kleinen Gefässen durchsetzt. Da sich auf allen Schnitten das gleiche Bild wiederholt, so kann man annehmen, dass es sich hier um einen vollständig reorganisirten Heerd handelt.

60 Tage. Biuratheerd: Ziemlich kleiner, nicht sehr scharf umschriebener zwischen Ohrknorpel und Haut liegender Heerd, dem jede Krystalleinlagerung fehlt; mit polarisirtem Licht lassen sich noch ganz vereinzelte krystallinische Körner nachweisen. Die Umgebung ist vollständig reactionslos. Auch im Heerde selbst nur als Seltenheit ein polynucleärer Leukocyt zu erkennen. Im ausgewaschenen Präparate findet man noch zwei kleine nekrotische Inseln, die dem unausgewaschen fehlen. Somit zeigt sich der Heerd als eine einfache localisirte Bindegewebswucherung. Fast keine Zwischensubstanz, nur grosse jugendliche Bindegewebszellen und etwas Vascularisation. Zwischen den Zellen findet man verhältnissmässig häufig grosse schöne Riesenzellen ohne krystallinischen Einschluss.

Kalkheerd: Kleiner, scharf umschriebener suprafascialer Heerd, der in den peripheren Theilen wenig dicht, im Centrum sehr dicht mit krystallinischen starkbrechenden Körpern eingesäumt ist, die nur sehr selten Würfelform zeigen. Eine entzündliche Reizung in der Umgebung ist nicht zu erkennen. Der von Krystallen dicht verlegte Theil des Heerdes zeigt ein krümeliges Gerüst mit ziemlich reichlichen zum Theil schlecht gefärbten Kernen, kleine und grosse, meist mononucleäre Zellen. Der peripherische Theil besteht ausschliesslich aus jugendlichem Bindegewebe, untermischt mit Riesenzellen. Dieser Zone schliesst sich eine äusserste aus circulär verlaufenden, nicht verdickten Bindegewebsfasern an; auch die Zellen dieses Bindegewebes sehen normal aus. Im Heerde selbst reichliche Zellen mit zum Theil doppelbrechenden körnigen Einschlüssen. Auch die Mehrzahl der Riesenzellen zeigt die Einschlüsse.

Trotzdem wir bestrebt waren, unsere Heerde unter möglichst gleiche äussere Bedingungen zu setzen, zeigt sich dennoch unter den einzelnen Versuchen eine ausserordentliche Differenz. Diese ist in erster Linie durch die individuelle Verschiedenheit der Versuchsthiere und die nicht zu vermeidende verschiedene Grösse der Depositа, in zweiter Linie aber durch die verschiedene Lage der Heerde bedingt. Es ist eine auffallende Thatsache, dass über der Fascie liegende Heerde, die dadurch zum grossen Theil vom Bindegewebe der Cutis umgeben sind, eine viel geringere Reaction von Seiten des fixen Gewebes zeigten als infrafascial applicirte Einlagerungen. Dass die Gewebsalterationen in ihrer Intensität selbst in der Circumferenz ein und desselben Heerdes Verschiedenheiten zeigen, kann nicht erstaunen, wenn man weiss, dass beim wahren Gichtknoten solche Unterschiede eine regelmässige Erscheinung sind.

Trotz diesen anscheinenden Verschiedenheiten der einzelnen

Bilder wird es möglich sein, immer wiederkehrende ihren Character beibehaltende Veränderungen herauszulesen und es wird gelingen, aus den verschiedenen Präparaten Erscheinungen zu finden, die als den Heerden eigenthümliche, als characteristische aufgefasst werden müssen. Ein jeder Heerd trägt einen specifischen Typus, der aber durch allerlei speciellere Eigenthümlichkeiten eines Präparates mehr oder weniger verdeckt sein kann.

A. Kann durch subcutane Injection einer Aufschwemmung von Natriumbiurat eine dem Gichttophus anatomisch entsprechende Gewebsveränderung erzeugt werden?

Das anatomische Bild der Gichtknoten ist durch Garrod[1]) und seinen Mitarbeiter Budd[1]) zuerst festgestellt worden. Die ihm folgenden Autoren haben diese Befunde bestätigt. In neuester Zeit wurde durch eingehende mikroskopische Untersuchungen von Riehl[2]) das bisher bekannte Bild noch erweitert, indem dieser am Heerdrand Riesenzellen und kleinere mehrkernige Zellen fand, die krystallinische Einschlüsse trugen.

Bis jetzt sind nur alte Gichttophi, denen die entzündlichen Erscheinungen des frischen oder recidivirenden Anfalles fehlen, mikroskopisch untersucht worden. Nach den Mittheilungen der genannten Forscher bietet ein solcher Knoten folgendes mikroskopische Bild.

Ein Heerd ungleich dicht gelagerter, meist zu Drusen geordneter Biuratkrystalle, ist umzogen von einer ziemlich breiten Kapsel, die in ihren peripheren Theilen älteres, in den centralen Theilen meist jugendliches Bindegewebe führt. In diesen letzteren erkennt man vereinzelt grosse mehrkernige unregelmässige Zellen, sogenannte Riesenzellen, die manchmal den Harnsäurekrystallen dicht anliegen, ja sie umschliessen, in einem Theile von ihnen gelingt es doppelbrechende Körner wahrzunehmen. Die Umgebung des Heerdes zeigt mehr oder weniger deutlich die Erscheinung einer entzündlichen Infiltration, vor allem an den Gefässen. Werden die Krystalle durch Säuren oder auch nur Wasser entfernt, so zeigt sich an den Stellen dichter Krystalleinlagerung eine ausgesprochene schollige Gewebsnekrose, während an anderen Stellen, wo die Krystalle weniger dicht liegen, eine durch das Mikroskop wahrnehmbare Schädigung des Gewebes fehlt. Es ist eine immer wieder beobachtete Eigenthümlichkeit der Gichtknoten, dass die Erscheinungen von

1) Garrod, l. s. c.
2) Riehl, l. s. c.

Seiten des umgebenden Gewebes nicht in der ganzen Circumferenz den gleichen Grad der Intensität tragen, was wohl auf die verschiedenen anatomischen Verhältnisse zurückzuführen ist (Tafel V, Fig. 3, 4, 5 und 6).

Nach dieser Beschreibung verlangt man von einem Gichtknoten:

1. Vollständige schollige Nekrose, wenigstens an den Stellen, wo die Krystallnadeln dicht beisammen liegen.

2. Eine den ganzen Heerd umziehende bindegewebige Kapsel, die in ihrem centralen Theile mehr oder minder stark junges Bindegewebe producirt, das seinerseits zur Bildung von Riesenzellen führen kann.

3. Eine vom Alter des Gichtknotens in ihrer Intensität abhängige Entzündung des umgebenden Gewebes, die sich vor Allem in einer Zellanhäufung um die Gefässe zu erkennen gibt.

Eine mehr facultative Erscheinung ist des Weitern:

4. das Auftreten doppelbrechender Körner in den Riesenzellen und in kleinen mehrkernigen Zellen und ebenso

5. das Vorkommen weniger dicht liegender Krystallnadeln in für die mikroskopische Untersuchung ungeschädigtem Gewebe.

Diesen Bedingungen wollen wir einen artificiellen Biuratknoten vergleichen. Da sich die eben erwähnten mikroskopischen Beschreibungen auf nicht mehr acut entzündete Gichtknoten beziehen, so müssen wir ihnen ebenfalls einen Heerd, bei dem die entzündlichen Erscheinungen der ersten Tage abgelaufen sind, gegenüberstellen und wählen so zum Vergleich einen 22 Tage alten artificiellen Biuratknoten vom Kaninchen (Tafel IV Fig. 5).

ad 1. Das Natriumbiurat liegt in verschiedener Dichte im Heerde vertheilt, in mehreren grösseren Inseln so dicht, dass keine Gewebstinction erkannt wird. Diesen Inseln dichter Krystalleinlagerung entsprechen im ausgewaschenen, krystallfreien Präparate homogene schwach gefärbte Schollen. Diese Schollen müssen als zu Grunde gegangenes Gewebe aufgefasst werden, denn in den meisten Präparaten gelingt es, in den peripheren Partien dieser Inseln elastische Fasern nachzuweisen, in manchen derselben finden sich auch noch kleine Häufchen erhaltener Zellen. Dieser letztere Befund schliesst aus, dass diese scholligen Inseln nur eine Exsudatmasse bedeuten und als solche expansiv in den Gewebsspalten sich vergrössert haben, ganz abgesehen davon, dass es uns nicht gelungen ist, in den Heerden Fibrinfasern nachzuweisen. Einen weiteren untrüglichen Beweis für die Destruction des Gewebes geben

die sehr zahlreichen Kerntrümmer, die in starker Tinction, besonders reichlich am Rande der genannten Inseln gefunden werden.

ad 2. Der ganze artificielle Biuratheerd ist umschlossen von circulär verlaufenden Bindegewebsfasern. Von dieser typischen Kapsel aus sprossen junge Bindegewebszellen ins Innere des Heerdes, im Besonderen in die krystallfreien Theile desselben hinein, mehr oder weniger häufig Riesenzellen bildend.

ad 3. Die ganze nähere Umgebung zeigt auch in den spätesten Tagen ein Zeichen leichter entzündlicher Infiltration, die sich eines Theils in einer Zellvermehrung um die Gefässe, anderen Theils in der Anwesenheit von Leukocyten im Heerde selbst, beziehungsweise deren Kapsel kundgibt.

ad 4. Körnertragende Riesenzellen werden in allen Präparaten gefunden. Die kleinere Zahl von ihnen liegt den nekrotischen Inseln direct an, während die übrigen vorzugsweise in dem jungen Bindegewebe der Kapsel liegen.

ad 5. In den älteren, d. h. über 30 Tage alten Heerden ist die Harnsäure ausschliesslich auf die nekrotischen Inseln beschränkt. In den früheren Tagen aber, so zwischen 15. und 25. Tage trifft man sehr häufig einzelne Biuratnadeln oder auch losere Gruppen von solchen im nicht nekrotischen Gewebe des artificiellen Heerdes.

Unsere Biuratheerde vermögen somit in jeder Beziehung jenen Bedingungen zu genügen, die die pathologische Anatomie bezüglich der Gewebsveränderungen an den menschlichen Gichtknoten stellt. Diese Uebereinstimmung zwischen wahrem und artificiellem Biuratheerd muss zum mindesten im Princip anerkannt werden. Der Endeffect mit Bezug auf den Destructions- bezw. Reorganisationsgrad des Gewebes ist bei beiden gleich.

Wir müssen somit die gestellte Frage bejahend beantworten und behaupten, dass wir sehr wohl im Stande sind, durch Injection einer Aufschwemmung von Natriumbiurat eine dem wahren Gichtknoten anatomisch entsprechende Gewebsläsion zu erzeugen.

B. Sind die in den artificiellen Biuratheerden auftretenden Gewebsveränderungen als Fremdkörperwirkung aufzufassen oder sind sie bedingt durch eine specifische Giftwirkung der Uratkrystalle?

Diese Frage ist schon öfters Gegenstand experimenteller Untersuchungen sowohl wie eingehender theoretischer Erörterungen gewesen. Es lässt sich dies umsomehr verstehen, als ihre Beantwortung eine nothwendige Grundlage mancher Gichttheorien ist.

Trotzdem ist man noch getheilter Ansicht darüber, ob man der Harnsäure und ihren Salzen giftige Eigenschaften zuerkennen darf oder ihre Wirkungen nur als Fremdkörperwirkungen auszulegen hat.

Als erster sucht Ebstein[1]) die Frage experimentell zu entscheiden, indem er reine Harnsäure, Harnstoff, Xanthin, Guanin, Kreatin, Kreatinin und zur Controle 5 % Natriumphosphatlösung in die Cornea von Kaninchen injicirt. Er findet, dass nach jeder Injection eine infiltrative Trübung der Hornhaut entsteht, die aber bei allen Stoffen mit Ausnahme der Harnsäure nach wenigen Tagen wieder verschwindet. Die Harnsäure allein erzeugt ein bleibendes Infiltrat, entsprechend einem Leukoma corneae. Des weiteren injicirte Ebstein reine Harnsäure, in einer 5 % Natriumphosphatlösung gelöst, in den Peritonealsack, die vordere Augenkammer, in die Niere und den Ohrknorpel vom Kaninchen. Aus allen diesen Versuchen schliesst er, „dass die chemisch reine Harnsäure und ihre Lösung in Natriumphosphat auf gewisse Gewebe einen ihre Ernährung in hohem Grade schädigenden Einfluss hat." Dieser „schädigende Einfluss" ist nicht für alle Gewebe gleich intensiv, in der Cornea kommt er am stärksten zur Geltung.

Die gleiche Frage, wie wir sie uns in diesem Abschnitte vorlegen, stellt sich Roberts[2]) in seinen Untersuchungen über die Gicht. Er entscheidet sich für eine reine Fremdkörperwirkung und zwar auf Grund folgender Ueberlegungen:

Die reine Fremdkörperwirkung erklärt uns den Gewebstod genügend, denn wir sehen ja auch bei indifferenten Salzen, wie z. B. dem Kalk Gewebsnekrose auftreten.

Der Harnsäure als Gift fehlt ein physiologisches Analogon.

Im Gichtanfalle ist der ganze Körper mit Harnsäure überladen und zeigt doch keine Intoxicationserscheinungen. Auch die Versuche, durch Einspritzung von Harnsäure in die Gefässe von Thieren vermochten keine Zeichen von Harnsäurevergiftung hervorzurufen. Die irreguläre oder die viscerale Gicht kann nicht als Beweis für die Giftwirkung der Harnsäure eingebracht werden, denn ihre Ursachen sind noch vollständig hypothetisch.

Die Beweise, die Roberts für die reine Fremdkörperwirkung ins Feld führt, sind somit alle negativer Natur. Sie sind die theoretischen Folgerungen, die er per exclusionem aus dem bisher bekannten zieht, es fehlt ihnen die auf objective Thatsachen sich stützende Begründung.

1) Ebstein, l. s. c. p. 74 ff.
2) Roberts, l. s. c. p. 111 ff.

So stehen Ebstein und Roberts in directem Widerspruche, indem der erstere der Harnsäure und ihren Salzen eine specifische Giftwirkung zuschreibt, während der letztere glaubt, dass die dem Gichtknoten eigenen Krystalle nur als Fremdkörper zu wirken vermögen.

Wir wollen sehen, welche Stellung wir nach unseren Präparaten zu dieser Frage zu nehmen haben werden.

Nachdem es feststeht, dass artificiell dem Gichtknoten anatomisch entsprechende Gewebsläsionen erzeugt werden können, ist der Boden gegeben, auf dem diese Frage zur Entscheidung gebracht werden kann. Wir wollen hier die Frage nicht berühren ob eine solche directe Einwirkung des harnsauren Natriums auf das Gewebe bei Gicht überhaupt vorkommt, — nach der Ebstein'schen Ansicht des primären Gewebstodes wäre es ja eigentlich ausgeschlossen, — sondern ganz ohne Rücksicht auf die verschiedenen Gichttheorien, die Frage nach der möglichen Giftwirkung des Biurats erörtern.

Wie das Versuchsprotokoll zeigt, nahmen wir parallele Versuche mit Aufschwemmungen von Calciumcarbonat und solchen von Natriumbiurat vor. Es wird hier unsere Aufgabe sein, eine objective Vergleichung zwischen Kalk- und Biuratheerd, bezw. der am Gewebe sich äussernden Wirkung dieser artificiellen Einlagerungen vorzunehmen.

Die Reaction des Organismus auf die artificiellen Einlagerungen trägt in beiden Versuchsreihen den Character der Entzündung. Im Speciellen müssen wir dabei den einfach entzündlichen, den destruirenden und den reorganisirenden Vorgang auseinander halten.

Das objective Bild der einzelnen Heerde an den verschiedenen Tagen ist durch das Versuchsprotokoll bekannt. Wir dürfen der Kürze halber auf diese zurückgreifen und an Hand derselben das Entstehen der verschiedenen Erscheinungen wie ihr langsames Zurückgehen beschreiben. Um diese Reactions-Symptome der beiden Heerdarten möglichst gut vergleichen zu können, wollen wir sie einzeln einander gegenüberstellen. Zu diesem Zwecke wird es vortheilhaft sein, folgende Fragen aufzustellen:

1. Treten die rein entzündlichen Erscheinungen dieser artificiellen Heerde bei den Biurat- und den Kalkkrystallen gleichzeitig auf und erreichen sie den gleichen Grad der Intensität.

2. Decken sich quantitativ und qualitativ die destruirenden Wirkungen der Urate und Carbonate

und

3. schlägt die Reorganisation der gesetzten Schädigungen bei

beiden den gleichen Weg ein und ist sie bei beiden in annähernd gleicher Zeit vollendet.

ad 1. Beim Biuratheerd beginnt in der 2. Stunde bereits eine deutliche entzündliche Zellinfiltration; mit der 3. Stunde ist sie so intensiv geworden, dass aus allen kleinen und mittelgrossen Gefässen der Umgebung eine sehr rege Zellextravasation stattfindet und die Leukocyten das ganze Gewebe überschwemmen (Taf. IV, Fig. 1). Nun wird die Fascie von reichlichen Leukocyten durchsetzt, die sich bald in dichten Ketten zum Heerde drängen. Mit der 12. Stunde ist dieser von einem breiten Saume dicht gelagerter polynucleärer Leukocyten umschlossen, die nun von hier aus immer mehr in den Heerd eindringen, ohne ihn aber jemals ganz zu überschwemmen. Diese infiltrirenden Erscheinungen steigern sich deutlich bis zur 24. an einzelnen Heerden bis zur 36. Stunde, behalten dann während einiger Tage die gleiche Intensität bei, lassen vom 4. Tage an langsam nach, indem sie sich gleichzeitig immer mehr um den Heerd localisiren; ganz verschwindet die Leukocyteneinwanderung kaum, doch ist sie vom 12. Tage an nur noch ganz gering.

Hand in Hand mit der Leukocyteninfiltration geht die entzündliche Quellung des Gewebes und das entzündliche Oedem. In der 2. Stunde zeigen die Fibrillen des Heerdgerüstes bereits eine schollige Aufquellung und mit der 4. Stunde wird am umgebenden anliegenden Gewebe die gleiche Aufquellung der fixen Zellen wahrnehmbar. Mit der 9. Stunde ist der ganze Heerd von einem ca. $^1/_4$ Heerdradius breiten Saume vollständig aufgequollenen Bindegewebes umgeben. Diese Quellung zeigen auch vom 2. Tage an die Muskelbündel der anliegenden Fascie. Die entzündliche Quellung des fixen Gewebes, vor Allem des Bindegewebes hält bis zum 9. und 12. Tage an und tritt nun erst langsam zurück. Erst vom 20. Tage an ist auch an dem direct umgebenden alten Bindegewebsfibrillen jede Verbreiterung verschwunden.

Der Kalkheerd zeigt erst in der 6. Stunde eine allgemein entzündliche Infiltration, die sich in der Weiterentwicklung bis zur 12. Stunde steigert. Von dieser Zeit an tritt ein Nachlass der Leukocytenauswanderung ein, und die Wanderzellen localisiren sich um und in dem Heerd und umgeben diesen schliesslich als schmale Zone. An Intensität erreicht auch in der 12. Stunde der Leukocytenafflux des Kalkheerdes den das Biuratheerdes nicht. Mit dem 5. Tage darf jeder infiltrirende Process als beendet angesehen werden. Vereinzelt findet man zwar auch noch in den späten

Stadien Leukocyten in und um den Heerd, wirkliche Zellenhäufung um die Gefässe aber fehlt vom 4. Tage an dauernd.

Das fixe Gewebe quillt im Kalkheerde mit der 3. und 4. Stunde an, und in der 5. Stunde folgt das anliegende Bindegewebe. Auch dieses ist in der 12. Stunde in ansehnlicher Breite angeschwollen. Liegen die Bündel der Fascie dem Heerde direct an, so ist auch an ihnen eine leichte Quellung zu erkennen. Vom 2. Tage an treten die entzündlichen Erscheinungen am fixen Gewebe insofern zurück, als sie sich nur auf die direct anliegenden Bindegewebsbündel beschränken. So ist der Kalkheerd am 6. Tage von einer ganz schmalen etwas gequollenen Zone alten Bindegewebes umzogen.

Vergleichen wir diese rein entzündlichen Erscheinungen am Biurat- und Kalkheerd miteinander, so ergibt sich:

Am Biuratheerd tritt die entzündliche Infiltration früher auf als am Kalkheerd, sie erreicht einen höheren Grad und dauert viel länger an als hier. Das fixe Gewebe der Umgebung quillt bei beiden Heerden anfangs in ungefähr gleicher Ausdehnung auf. Bei dem Biuratheerd bleibt aber die Quellung des fixen Gewebes längere Zeit in ihrer ursprünglichen Ausdehnung bestehen. Somit sind die rein entzündlichen Erscheinungen beim Biuratheerd intensiver als beim Kalkheerd.

ad 2. Wie verhalten sich die destructiven Erscheinungen bei beiden Heerdarten?

Im ersten Capitel haben wir nachgewiesen, dass im artificiellen Biuratheerde nekrotische Inseln auftreten, entsprechend der inselförmig dichteren Einlagerung der Biuratkrystalle. Schon nach 6 ausgesprochen nach 9 Stunden tritt diese Differenzirung des Heerdgerüstes in nekrotische und nicht nekrotische Partien auf und hält sich von dieser Stunde an durch alle Präparate in annähernd gleicher Intensität. Sie bleibt von nun an geradezu characteristisch für den Biuratheerd. Niemals findet man das Heerdgerüst in gleicher Weise geschädigt, stets bleibt die rein destruirende Wirkung, die zur vollkommenen Nekrose führt, nur auf gewisse Partien des Heerdes beschränkt.

Wir müssen erwähnen, dass in den jungen Heerden die nekrotischen Inseln fast regelmässig viel zahlreicher sind als in den alten, dass aber in den letzteren, wir rechnen ca. vom 20. Tage an, die wenig zahlreichen Inseln relativ viel grösser sind als in den früheren Tagen. Ob wir diese Veränderung auf ein Wachsen der Heerde und schliesslichen Confluiren aufzufassen haben, wollen wir nicht endgültig entscheiden, obschon diese Annahme eine wesentliche

Stütze in dem Umstande findet, dass man an allen Präparaten ab und zu in der nekrotischen Masse eine kleine Insel erhaltenen Gewebes findet.

Neben der ausgesprochenen scholligen Nekrose sind im Heerde stets reichliche Kerntrümmer in scharfer Tinction wahrzunehmen, welcher Umstand auch seinerseits ein untrügliches Zeichen starker Gewebszerstörung ist.

Dem gegenüber findet man beim Kalkheerd ein andauernd gleiches Verhalten des ganzen Heerdgerüstes. Die Fasern quellen unregelmässig auf, zeigen vielerorts, besonders in den ersten Stunden, zerfetzte freie Enden. Ein ca. 10 Tage alter krystallfreier Kalkheerd zeigt eine Summe dichter fast schollig gequollener Fibrillen, die ihre Structur zwar noch tragen, aber sich mehr diffus färben als unter normalen Verhältnissen. Dabei trifft man auch hier, allerdings nur vereinzelt, stark tingirte Kerntrümmer frei im Gewebe an. Nirgends lässt sich eine vollkommene Nekrose der Grundsubstanz erkennen. Treten einmal, was ausserordentlich selten geschieht, in einem Heerde kleinste schlecht gefärbte Inselchen auf, dann zeigen sich diese nie als homogene structurlose Scholle, vielmehr sind es kleine unregelmässig liegende Fasern. Solche Inselchen sind nie grösser, als dass sie bequem in einer Gewebsspalte Platz hätten. Ob es sich hier um wirklich nekrotische Gewebstheile oder um einfache Exsudation zwischen die Gewebsfasern handelt, vermögen wir nicht zu entscheiden. Wir wollen nur noch hinzufügen, dass es uns nicht gelang, irgendwo in Kalkheerden Fibrin nachzuweisen.

Es ist ganz besonders hervorzuheben, dass der Typus beider Heerde fast stets ein ausgesprochen verschiedener ist, dass ein kurzer Blick auf den ausgewaschenen Heerd genügt, das eine Präparat als Kalkheerd, das andere als Biuratheerd zu diagnosticiren.

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, dass die Biuratkrystalle eine vollkommene schollige Nekrose erzeugen, während die Kalkkrystalle eine auch quantitativ weit hinter der Biuratdestruction zurückstehende Schädigung des Gewebes nach sich ziehen, die sich durch unregelmässige Quellung des Heerdgerüstes und in einer Zerstörung einer mässigen Zahl von Zellen äussert.

Somit ist die destruirende Wirkung der Biuratkrystalle weit intensiver als diejenige der Kalkkrystalle.

ad 3. Wir haben hier nur die Reorganisation der gesetzten Defecte, nicht aber die Entfernung der artificiell eingelagerten Krystalle zu betrachten. Beide Processe gehen zwar zeitlich parallel, doch sind sie in ihrer Art gänzlich verschieden. Es wird die ge-

sonderte Aufgabe des nächsten Capitels sein, auf die Art und Weise des allmählichen Verschwindens dieser Krystalle einzugehen. Hier interessirt uns nur die Frage, wie wird die Schädigung des Gewebes, die von beiden Krystallarten, wie wir gesehen haben besonders aber vom Natriumbiurat gesetzt wird, wieder ausgeglichen?

Im Princip ist der Vorgang bei beiden Heerdarten der gleiche. Nachdem das umgebende Gewebe auf den Reiz durch eine Quellung seiner Fibrillen und Zellen geantwortet, tritt als weitere Erscheinung eine Vermehrung der fixen Zellen und so eine Wucherung des gereizten Gewebes auf. Beim Kalk ist es die zunächst liegende Bindegewebsschicht, die Matrix dieses neu entstehenden Bindegewebes wird, während sich beim Biuratheerd die Wucherung der fixen Zellen auf eine breitere Zone des umschliessenden Gewebes erstreckt, entsprechend der hier ausgedehnteren entzündlichen Reaction des fixen Gewebes. Die Wachsthumsrichtung des jungen Bindegewebes ist durchweg gegen den Heerd gerichtet. Da diese Zellproliferationen beim Kalk deutlich erst am 6. Tage, beim Biurat erst am 9. Tage sich einstellen, so fällt dieser Vorgang in eine Zeit, wo sich die beiden Heerdarten schon deutlich von einander differenzirt haben. Von diesen Verhältnissen bleibt selbstverständlich der reorganisirende Process nicht unbeeinflusst. Blieb beim Kalk das Heerdgerüst in seiner ganzen Ausdehnung gleich und zeigte eine nur mässige und gleichmässig vertheilte Schädigung des Gewebes, so waren für alle Theile der Peripherie dem vordrängenden Bindegewebe die gleichen Hindernisse in den Weg gelegt. Entsprechend diesem Verhalten geht beim Kalkheerd in der ganzen Circumferenz die Wucherung des Bindegewebes in der gleichen Intensität vorwärts. Der Heerd wird so langsam von allen Seiten von jungem Bindegewebe überwuchert (Taf. V Fig. 1).

Beim Biuratheerd sahen wir, dass das Heerdgerüst sich bald in nekrotische Inseln und nicht nekrotisches, zwischen diesen liegendes Gewebe differenzirt, je nach der Dichte der Einlagerung der Krystalle. Nach diesen Verhältnissen muss sich das wuchernde jugendliche Bindegewebe richten. So sehen wir, dass auch hier erst gleichmässig von den centralen Theilen der Kapsel aus junge Bindegewebszellen in den Heerd eindringen. Stossen sie auf eine nekrotische Insel, dann ist ihrem Vordringen Halt geboten und die Proliferation folgt nun jenen nicht nekrotischen Partien des Heerdes. In diesen Theilen selbst aber sahen wir häufig auch zu Zeiten, wo das vom Rande aus proliferirende Gewebe noch nicht so weit eingedrungen zu sein schien, gut erhaltene, aufgequollene Zellen, die

wir nach ihrer Gestalt als fixe Gewebszellen auffassen mussten. Ob nun die Zufälligkeit der Schnittlage diese Zellen ohne Zusammenhang mit dem proliferirenden Kapselgewebe erscheinen liess, oder ob es sich thatsächlich um autochthone Zellen des Heerdgerüstes handelte, wagen wir nicht zu entscheiden. Die Möglichkeit ist aber nicht von der Hand zu weisen, dass beim Biuratheerd die regenerirende Thätigkeit des umgebenden Gewebes durch Wucherung erhalten gebliebener Zellen des Heerdgerüstes unterstützt wird.

Aus dieser Verschiedenartigkeit, die dem jugendlichen sprossenden Bindegewebe durch den verschiedenen Bau der Kalk- und der Biuratheerde vorgeschrieben wird, erklären sich manche Bilder der späteren Tage. Finden wir am 60. Tage z. B. einen Kalkheerd, so trägt er ein gleichmässig gebautes, von Kalkkrystallen durchsetztes, ziemlich kuglig abgegrenztes Centrum, das von einer breiten Kapsel jungen Bindegewebes umgeben ist. Der Biuratheerd dieses Tages aber hat sich bereits in verschiedene kleinere Heerde gespalten. Das Centrum jedes einzelnen jetzigen Heerdes entspricht einer nekrotischen Insel und die Summe dieser kleineren nunmehr für sich abgeschlossenen Heerde bildet den ursprünglichen artificiell gesetzten Biuratheerd.

Es ist ausserordentlich schwer, zwischen diesen, wie wir einleitend gesehen haben, schliesslich doch unter sehr ungleichen Bedingungen angestellten Versuchen zeitliche Vergleiche anzustellen. Trotzdem erhält man bei einer Versuchsreihe von dieser Ausdehnung einen gewissen Eindruck, welche Heerde früher verschwinden. Es war mir immer schwer, Biuratheerde über 70 Tage lang zu erhalten, während ich einige Kalkheerde, ohne besonders grosse Mengen injicirt zu haben, am 70. Tage noch in stattlicher Grösse durch die Haut der Versuchsthiere palpiren konnte. So gewann ich den Eindruck, dass im Allgemeinen die Kalkheerde später verschwinden als die Biuratheerde. Es besteht somit ein Widerspruch, denn man sollte erwarten, dass der Heerd, der die stärksten subcutanen Schädigungen bringt, auch eine grössere Zeit zu seiner Reparation bedingte. Wir werden aber erkennen, dass dieser Widerspruch nur ein scheinbarer ist.

Wenn wir nun den Vorgang der Regeneration betrachten und sehen, dass der Kalkheerd stets in toto regenerirt werden muss, während der Biuratheerd in kleinere Heerde sich spaltet, dann lässt es sich verstehen, warum der Harnsäureheerd, trotzdem er, wie nicht mehr zweifelhaft sein kann, das Gewebe viel schwerer geschädigt hat, früher oder zum mindesten nicht später, als der Kalkheerd reparirt ist.

Ich glaube, dass man in diesem Umstande eine berechtigte Erklärung dieses scheinbaren Widerspruchs finden kann, denn es ist verständlich, dass eine Summe kleinerer Heerde geschädigten Gewebes schneller regenerirt wird, als ein einziger grosser Heerd. Damit sollen natürlich andere Möglichkeiten nicht ausgeschlossen sein. So könnte dem intensiveren Reiz des Biurats ja auch eine intensivere regenerirende Reaction entsprechen, oder es könnten irgend welche chemischen Verhältnisse in Erscheinung treten, die die Entfernung des Biurats besser ermöglichten, als dies beim Kalke der Fall ist.

Der Umstand, dass die Kalkheerde persistenter sind, kann nicht als Begründung, dass dem Kalkheerde ebenfalls eine vollständige Gewebsnekrose entspreche, ins Feld geführt werden; auch wenn das nur geschädigte Gewebe des Kalkheerdgerüstes von sich aus sich nicht regeneriren kann. Die Ursache hierzu liegt darin, dass solange der Kalk in dieser Dichte im Gewebe liegt, jede Zellwucherung fehlt. Der genannte Einwand gegen unsere Aussage, dass der Kalk das Gewebe nicht zur Nekrose zu führen im Stande ist, wird zudem durch unsere Präparate widerlegt, indem die nekrotischen Inseln des Biuratheerdes dem nachwuchernden Bindegewebe deutlich einen viel grösseren Widerstand entgegensetzen, als der auch noch so dicht gelagerte einheitliche Kalkheerd.

Bezüglich der Regeneration der durch die artificielle Krystalleinlagerung gesetzten Gewebsläsionen müssen wir somit entscheiden, dass es sich bei beiden Heerdarten im Princip um eine Regeneration, die vom umgebenden Bindegewebe, der späteren Kapseln, ihren Ausgang nimmt, handelt; beim Kalkheerd ist diese Art der Reconstruction mit Sicherheit die allein vorkommende, während beim Biuratheerd nicht ausgeschlossen werden kann, dass das zwischen den nekrotischen Inseln liegende erhaltene Gewebe des ursprünglichen Heerdgerüstes sich am regenerirenden Process bethätigt. Die nekrotischen Inseln der Biuratheerde setzen dem gegen sie wuchernden Bindegewebe offenkundig einen grösseren Widerstand entgegen, als der gleichmässig gebaute Kalkheerd.

Im Allgemeinen verschwinden artificielle Biuratheerde rascher als gleichgrosse artificielle Kalkheerde. Eine Ursache dieser scheinbar widersprechenden Thatsache liegt in der Spaltung der Biuratheerde.

Diese Durchmusterung unserer Präparate legte klar zu Tage, dass die entzündliche reactive Leukocyten-Infiltration beim Biuratheerde sich schneller und intensiver ausbildet als beim Kalkheerde und auch länger anhält, dass ferner das Natriumbiurat das be-

fallene Gewebe zur scholligen Nekrose zu führen im Stande ist, während das vom injicirten Kalk eingenommene Gewebe wohl eine schwere Schädigung seiner Fibrillen, selbst den Untergang einiger seiner Zellen erleidet, niemals aber wirklich nekrotisch zerfällt.

Aus allem dem geht hervor, dass das Natriumbiurat auf das Gewebe eine intensivere Wirkung ausübt als der Kalk.

Ob der Kalk nur als Fremdkörper wirkt, wie Roberts behauptet, entscheiden wir nicht. Es ist für unsere Frage gleichgültig. Nehmen wir seine Wirkung als Norm an. Wenn das Natriumbiurat ebenfalls nur als Fremdkörper auf das Gewebe wirken soll, dann müssen die Reactionserscheinungen von Seiten des Gewebes, ebenso wie die gesetzten Läsionen sich mit denen des Kalkheerdes decken, denn wir haben annähernd gleich grosse Mengen injicirt. Und auch dann, wenn die bei solchen Versuchen nicht zu beseitigenden Ungleichheiten mit in Betracht gezogen werden, so könnte nur die Quantität, nicht aber die Qualität der Reaction eine verschiedene sein.

Wenn somit das injicirte Biurat nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ eine intensivere Wirkung auf das lebende Gewebe zeigt, so kann die Verschiedenheit beider Körper nur in ihrer verschiedenen chemischen Constitution eine Erklärung finden. Kraft seiner chemischen Zusammensetzung wirkt das Natriumbiurat stärker auf das lebende Gewebe ein als das Calciumcarbonat, und ist aus diesem Grunde als eine für das lebende Gewebe giftig wirkende Substanz zu erachten.

Die Beantwortung der in diesem Capitel gestellten Frage muss demnach lauten: Die in den artificiellen Biuratknoten auftretende Gewebsnekrose lässt sich nicht als eine einfache Fremdkörperwirkung erklären, sondern muss als eine specifische Giftwirkung des Natriumbiurates aufgefasst werden.

So pflichten wir in dieser Hinsicht der Auffassung Ebstein's bei, dass „die Harnsäure und ihre Salze auf gewisse Gewebe einen ihre Ernährung in hohem Grade schädigenden Einfluss hat."

Die Roberts'sche Ansicht aber, die der Harnsäure nur eine Fremdkörperwirkung zuerkennt, wird durch diese Thatsachen widerlegt.

Es bleibt ein auffallendes Verhalten, dass das regenerirende jugendliche Bindegewebe von den Biuratkrystallen nicht angegriffen wird. Sobald es eine nekrotische Insel erreicht, wächst es um dieselbe herum, und schliesst sie so ein, wie uns die zahlreichen Bilder der über 15 Tage alten Heerde in der breiten Zone jugendlichen

Bindegewebes kleinere Inseln Biurates eingelagert zeigen. Wir können aber nirgends am Rande solcher ins Kapselgewebe eingeschlossener nekrotischer Inseln Kerntrümmer oder sonstige Andeutungen vorfinden, die auf eine Destruction der nachwuchernden Zellen schliessen liessen. Wir werden später auf dieses Verhalten des jungen Bindegewebes gegenüber dem eingelagerten Biurate zuzurückzukommen haben.

Dieses Capitel beschäftigte uns so eingehend mit der Anatomie der artificiellen Heerde, dass wir gut zu thun glauben, im Anschluss daran einige Erscheinungen zu erwähnen, die für die Beantwortung der aufgestellten Fragen von geringerem Belang sind, der Vollständigkeit halber aber doch nicht übergangen werden dürfen. Wir wollen vorausschicken, dass es sich im Nachfolgenden nur um eine Aufzählung von Thatsachen handelt, deren Auslegung einer späteren Zeit vorbehalten sein muss, denn es gelang uns nicht, an Hand des bisher thatsächlich Bekannten eine entsprechende Erklärung zu finden und von Hypothesen wollen wir uns, wie wir einleitend bemerkt haben, principiell frei halten.

Es fällt auf, dass beim Kalkheerd wie beim Biuratheerd nach Ablauf der ersten Stunde eine Tinction des Heerdgerüstes nicht gelungen ist. Unsere Präparate wurden alle mit leicht angesäuertem Wasser ihrer Krystalle befreit und die in den Biuratheerden dabei entstehende Harnsäure in warmem Wasser ausgewaschen. Auch dann, wenn wir durch Alkali eine eventuell vorhandene Säure-Reaction des Gewebes aufhoben, blieben die Fibrillen des Gerüstes ungefärbt. Dieses Verhalten nimmt in der 2. Stunde etwas ab, schwindet beim Biuratheerd in der 3. Stunde vollständig, während beim Kalkheerd selbst in der 6. Stunde noch ungefärbte Fibrillen im Centrum des Heerdes gefunden werden.

Ein ebenso auffallendes Verhalten ist es, dass es uns nicht gelang, in irgend einem der Heerde mit der Weigert'schen Methode Fibringerinnsel nachzuweisen. Es muss dies um so mehr befremden, als gerade in den Kalkheerden die günstigsten Bedingungen dazu gegeben zu sein scheinen. Es ist bekannt, dass „das Fibrinogen, aus Salzplasma rein dargestellt, in schwach alkalischer oder neutral reagirender verdünnter Kochsalzlösung und mit kleinen Mengen eines löslichen Kalksalzes vermischt, sogleich zur typischen Faserstoffbildung führt, sobald man etwas Leukocytenauszug oder den Extract aus irgend welchem anderen Protoplasma nimmt.“ [1]) Diesen

1) Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. p. 592/593.

chemischen Voraussetzungen scheint in unseren Kalkheerden entsprochen zu sein und trotzdem haben wir kein Fibrin finden können.

Des Weiteren bedarf das morphologische Verhalten des injicirten Natriumbiurates der Erwähnung. Injicirt wurden stets, wie wir vor den Versuchen mikroskopisch controllirten, nadelförmige Krystalle. (Es ist, wie einleitend erwähnt wurde, bekannt, dass das Natriumbiurat auch in Form von sogenannten „Kugeluraten" auftritt.)

Diese Nadeln finden sich in den meisten Fällen nach einigen Stunden im Heerde nicht wieder vor, sondern es sind an ihre Stelle amorphe Schollen getreten. Im Allgemeinen darf man sagen, dass sich kurz nach der Injection in den Heerden nur Kugeln bezw. Schollen vorfinden. Später bleibt die Kugel- und Schollenform auf die nekrotischen Inseln beschränkt, während das dazwischen liegende Gewebe Nadeln trägt; vom 40. Tage an ungefähr trifft man auch in den nekrotischen Theilen das Biurat als Krystallnadeln wieder.

An diesen kugeligen bezw. scholligen Biuratkörpern selbst ist eine weitere Eigenthümlichkeit zu bemerken, die vor Allem den ersten Tagen eigen ist. Mit dem Eintreten der starken entzündlichen Reaction findet man folgende krystallinische Massen. Ein körniger krystallinischer Kern, ungefähr von der Grösse einer Zelle ist von einem sehr breiten homogenen Rande umschlossen und bildet in dieser Form eine bräunlich tingirte Scholle. Solche Gebilde können confluiren, sodass wir sehr häufig grössere Schollen treffen, die 3- oder 4körnige Centren haben. Sie sind in ihrer ganzen Ausdehnung, das körnige Centrum sowohl wie der homogene Heerd doppelbrechend.

Wäscht man das Präparat aus, so findet man an den Stellen, wo die Schollen gelegen, keine Spur von Gewebe, sondern schwach tingirte homogene Schollen, die in Form und Zeichnung vollständig den krystallinischen Einlagerungen entsprechen. Es fehlt ihnen nur die Körnung des rundlichen centralen Kernes. Diese nun nicht mehr doppelbrechenden Schollen sind unzweifelhaft das organische Gerüst der krystallinischen Schollen des unausgewaschenen Heerdes, genau so, wie jeder Harnkrystall ein organisches Gerüst besitzt.[1]) Welche chemischen Beziehungen aber zwischen diesem und dem anorganischen Körper bestehen, ist uns verschlossen. Färbt man solche Präparate nach Weigert, so nehmen die Schollen schöne blaue Tinction an. Ob es sich dabei aber wirklich um Fibrin oder fibrinähnliche Substanzen handelt, die dieses Gerüst bilden, oder

1) Moritz, Congr. f. inn. Med.

ob die Schollen nur zufällig die dem Fibrin eigenthümliche Farbenreaction geben, vermögen wir an unseren Präparaten nicht zu entscheiden.

C. Wie bilden sich artificielle Biurateinlagerungen wieder zurück?

Es ist eine feststehende Thatsache, dass die artificiellen Biurateinlagerungen sich nach und nach verkleinern und schliesslich verschwinden. Heerde in der Grösse, wie wir sie gesetzt, werden nach unserer Beobachtung ungefähr vom 20. Tage an langsam kleiner und bleiben nur selten über den 80. Tag hinaus für die Palpation nachweisbar. Es scheinen zwischen den Versuchsthieren im Bezug auf die Schnelligkeit, mit der solche Heerde verschwinden, individuelle Verschiedenheiten zu bestehen.

Wir haben bis jetzt absichtlich eine Erscheinung unerwähnt gelassen, die in allen Heerden, die ein gewisses Alter erreicht haben, wiederkehrt. In den Heerden der Kalk- wie der Biuratreihe trifft man nach einer bestimmten Zeit regelmässig Zellen an, deren protoplasmatischer Theil krystallinische Einschlüsse trägt. Man erkennt an diesen Massen alle jene optischen Erscheinungen wieder, die den injicirten Krystallen eigen waren: die starke Lichtbrechung und das Vermögen, das Licht doppelt zu brechen, auch weisen sie die gleiche Farbe wie jene auf. In der Form aber haben die krystallinischen Einschlüsse nichts mit den injicirten Biuratnadeln oder Kalkwürfeln gemein. Für die Biuratheerde ist die fast ausschliesslich vorkommende Art der Einschlüsse die der Körnerform. Hunderte kleiner brauner dichtliegender, aber streng von einander abgegrenzter Körner sind in die Zelle eingeschlossen, füllen diese manchmal so vollkommen aus, dass kein freies Zell-Protoplasma mehr zu erkennen ist. (Taf. IV Fig. 6 u. 7.) Ausnahmsweise findet man in solchen Zellen statt der Körner mehr an Nadelform erinnernde längliche Gebilde. Einige Male, aber doch immerhin selten, stiessen wir auf Zellen, deren krystallinischer Einschluss nicht gekörnt war, sondern auch einer homogenen etwas unregelmässig begrenzten Scholle glich.

Entfernt man durch Auswaschen oder Aussäuern die Krystalle der Heerde, so verschwinden auch die krystallinischen Zelleinschlüsse. Die Zellen, die die genannten krystallinischen Massen in sich getragen, zeigen nun in ihrem Protoplasmaleibe ziemlich scharf abgegrenzte Flecken schwach tingirten homogenen Protoplasmas, das die Form des krystallinischen Einschlusses wiedergibt (Tafel IV

Fig. 6b). Die Form der Zellen, das Verhalten ihres Protoplasmas im ausgewaschenen Heerd, sowie der Umstand, dass die krystallinischen Einschlüsse in gleicher Form auch im ungefärbten Präparate erschienen, schliessen aus, dass es sich bei dieser Erscheinung um Kunstproducte handeln kann.

Die Zellen, die derartige Einschlüsse tragen, sind theils Bindegewebszellen, theils Leukocyten und theils Riesenzellen.

Vom 4. Tage an erkennt man in den Biuratheerden eine eigenthümliche Randverstreuung der krystallinischen Masse. Die Untersuchung in starker Vergrösserung ergibt, dass sie bedingt wird durch eine grosse Menge kugelig aufgeblasener Zellen, an denen meist ein, öfters aber auch mehrere, bald ovale, bald nierenförmige Kerne zu entdecken sind. Diese Zellen sind, wie oben erwähnt, mit doppeltbrechenden Körnern dicht angefüllt. In der weiteren Folge nimmt diese Randverstreuung dauernd zu, d. h. man findet am 5., 6. und 7. Tage selbst in Theilen des umgebenden Gewebes die genannten Körnerzellen, die nach ihrem histologischen Aussehen, niemals im Bereiche des Heerdes gelegen haben konnten. So ist das ganze Bindegewebe der näheren Umgebung von solchen Zellen durchsetzt (Tafel IV Fig. 2). Je weiter entfernt vom Heerde die Körnerzellen gefunden werden, um so ausgesprochener wird ihre Anordnung in Reihen und Ketten. Ein Präparat vom 7. Tage z. B. zeigt in schönster Weise, wie die Körnerzellen in den Lymphspalten der Umgebung weiterwandern (Tafel IV Fig. 3). In Blutgefässen werden sie niemals getroffen. Es macht den Eindruck, als ob die weiter vom Heerde abliegenden Zellen die krystallinischen Körner nicht mehr in der Fülle tragen, wie es am Heerdrande Regel ist.

Die Form dieser Zellen, ihr Auftreten in dem Gewebe der Umgebung und ihr Fortwandern in den Lymphspalten kennzeichnet sie einwandslos als Wanderzellen; aus diesem Grund ist es zu verstehen, dass ihr Auftreten mit dem Höhepunkt und dem langsamen Zurückgehen der entzündlichen Infiltration parallel läuft.

Zur Zeit des entzündlichen Zellaffluxes, aber auch später, wo jede Leukocytenansammlung wieder ausgeglichen ist, findet man in den Heerden mit krystallinischen Massen beladene Zellen, die als fixe Gewebszellen angesprochen werden müssen. Es sind grossblasige kugelige Zellformen, die nur einen grossen und nicht sehr intensiv gefärbten kugeligen Kern haben. Es darf für solche Zellen als characteristisch gelten, dass ihr Protoplasma nie in ganzer Ausdehnung von der Einlagerung eingenommen wird, sondern dass in

dem Theile, der den Kern führt, immer noch ein stattliches Stück freien Protoplasmas erhalten bleibt. Darnach findet man auch nie Formen, bei denen der Kern der Zelle fast aufzusitzen scheint. Diese Zellart kann in allen Präparaten wieder gefunden werden, ihr Vorkommen ist ausschliesslich auf das Gebiet des ursprünglichen Heerdes beschränkt.

Wir müssen nach diesen Verhältnissen schliessen, dass mit Sicherheit neben den Leukocyten auch die fixen Gewebszellen als Körnerzellen erscheinen können. Zu diesen beiden Zellarten gesellen sich im weiteren Verlaufe Riesenzellen.

Sobald von Seiten des umgebenden Gewebes die regenerirende Zellproliferation eintritt, kommt es in diesem neugebildeten Bindegewebe der Kapsel zu einer sehr ausgiebigen Bildung von Riesenzellen, und je breiter die Schichte wird, die unter allmählichem Verdrängen des Heerdes diesen umschliesst, um so reichlicher werden die abnorm grossen, 6, 10—14 Kerne führenden Zellen gefunden (Tafel IV Fig. 4). Beim Biuratheerd sehen wir das junge Bindegewebe in die nicht nekrotischen Theile des Heerdes hineinwuchern und so die nekrotischen Inseln langsam umgeben. Diesem Verhalten entsprechend finden wir bald Bilder, in denen eine nekrotische Insel von jungem Bindegewebe ganz umringt ist und reichliche Riesenzellen sich dem Heerde dicht angelegt haben (s. Fig. 4 in Tafel IV).

Es ist hervorzuheben, dass wohl sehr oft, aber keineswegs ausschliesslich die Riesenzellen sich den nekrotischen Inseln direct anlegen. Vielmehr treffen wir häufig genug in unseren Präparaten Riesenzellen weit ab von nekrotischen Inseln oder loseren Biuratdeposita liegen. Wenn die nach dem Heerde vorwuchernde Kapsel in ihren peripheren Theilen fibrös wird, dann können die Riesenzellen in diesen Theilen doch noch persistiren.

Von dem Typus der Riesenzellen müssen wir jene Riesenzellen ähnlichen Gebilde vollständig ausschliessen, die als Ueberreste früherer Scheidewände in einzelnen nekrotischen Inseln der Biuratheerde wieder zu finden sind; es handelt sich hier um Kerngruppen, deren zugehörende Protoplasmaleiber nicht mehr von einander abzugrenzen sind, so dass diese rein regressive Veränderung sehr wohl einen der Riesenzellenbildung nicht unähnlichen Eindruck machen kann.

Der weitaus grössere Theil aller dieser Riesenzellen führt krystallinische Einschlüsse, die in der Form denen der Leukocyten und fixen Zellen gleichkommen. Die Lagerung der eingeschlossenen Massen im Verhältniss zu den Kernen ist keine einheitliche. Wir treffen sowohl Zellen, deren Kerne sämmtlich randständig sind und

so kranzförmig die central liegenden Einschlüsse einfassen, als auch solche Formen, wo die Kerne in einem Pol der Zelle dicht zusammengedrängt liegen, während der übrige Theil der Zelle die Krystallmassen führt (Taf. IV Fig. 8a und b und 9). Irgend welche Regel, nach der Riesenzellen der einen oder der anderen Art auftreten, konnten wir aus unseren Präparaten nicht herauslesen.

Der Streit, ob die Riesenzellen durch Confluiren mehrerer Zellen oder durch das Wachsen ein und derselben Zelle entstehen, ist bis heute noch nicht geschlichtet. Unsere Präparate geben auf diese Frage keinen Aufschluss.

Erkundigen wir uns nach der Provenienz jener krystallinischen Massen, die wir in Leukocyten, fixen Gewebszellen und Riesenzellen eingeschlossen gefunden, so müssen wir in erster Linie daran denken, dass diese Massen in innigem Zusammenhang mit den injicirten Krystallen stehen müssen. Können wir an ihnen auch die Krystallformen nicht wieder erkennen, so spricht der Umstand, dass wir nirgendwo sonst als in der Umgebung solcher Heerde solche Zellen finden können, unzweifelhaft dafür, dass die in den Zellen eingeschlossenen Körner und Schollen von den artificiellen Krystalleinlagerungen abstammen. Auch das gleiche Verhalten der Einschlüsse gegenüber Lösungsmitteln identificirt sie mit den injicirten Krystallen.

Die hier beschriebenen Erscheinungen der Biuratheerde konnte man vollständig analog auch an den Kalkheerden, die wir als Parallelversuche gesetzt hatten, beobachten. Eine Differenz bestand zwischen beiden Heerdarten nur insoweit, als gemäss der geringeren Leukocyteninvasion diese Zellen auch eine weniger eingreifende Rolle spielten, während in der Bildung von Körnerzellen in Bezug auf die Reichlichkeit ihres Auftretens, wie auf ihre Grösse die Biuratheerde von den Kalkheerden wohl übertroffen wurden.

Wie gelangen die krystallinischen Massen in die Zellen?

Zwei Möglichkeiten liegen hierfür vor. Entweder werden die Krystalle von der Zelle als einfache Fremdkörper aufgenommen oder es handelt sich um chemisches Auflösen und Niederschlagen der injicirten Krystalle. Für die erstere Auffassung sprechen Bilder, wie wir sie vor Allem im Kalkheerde und ebenfalls, aber weniger gut ausgeprägt, im Biuratheerde gefunden. Eine Zelle sitzt dem Krystall, sei es eine Kalkkugel oder eine Biuratscholle, förmlich auf, umschliesst sie nach und nach und fasst sie schliesslich mit dem Protoplasmaleibe völlig ein. Auch der Umstand, dass sich in den Zellen der Kalkheerde öfters jene schön ausgebildeten Kugeln wiederfinden, die in gleicher Form unter den zur Injection ver-

wandten Kalkkrystallen reichlich vorkamen, spricht sehr für die Annahme eines rein mechanischen Processes.

Aber auch die Möglichkeit chemischer Vorgänge entbehrt nicht einiger Anhaltspunkte. In erster Linie ist es die starke Formveränderung, die die in den Zellen eingeschlossenen Krystallmassen erlitten haben. Das Biurat z. B. findet man fast ausschliesslich als Körner wieder, während es im Heerde als Schollen oder Nadeln liegt. Des Weiteren wird dieser Gedanke sehr nahe gelegt durch die Lewin'schen [1]) Untersuchungen, durch die wir erfahren haben, dass subcutan applicirtes metallisches Silber später in den Zellen als Silbersalz wieder gefunden wird.

Es ist nach unseren heutigen Kenntnissen nicht zu entscheiden, welcher der beiden Processe thatsächlich dieser Aufnahme krystallinischer Massen in Zellen zu Grunde liegt. Ebensowenig können wir aber auch ausschliessen, dass beide Arten sich gegenseitig unterstützen.

Fragen wir nun nach dem Sinne dieses Eintrittes der Krystalle in die Zellen, der Fortbeförderung von Einschlüssen durch die Leukocyten, dann liegt die Antwort nicht weit vom Wege ab. Es kann nach Allem, was wir beobachtet haben, nicht zweifelhaft sein, dass wir es hier mit einem ausgebildeten phagocytotischen Processe zu thun haben. Alles das, was Metschnikoff [2]) von der Phagocytose des Gewebes bei der Bakterieneinlagerung beschreibt, finden wir in unseren Präparaten wieder. Wir haben fixe und mobile Phagocyten und unter den letzteren die characteristischen Riesenzellen. Auch stehen unsere Bilder in Uebereinstimmung mit den Resultaten derer, die die Erscheinungen des Gewebes um Fremdkörper studirt haben. Wir meinen die Untersuchungen von Marchand [3]), Litten [4]), Langhaus-Naegeli [5]), Manasse [6]).

---

1) Lewin, Ueber lokale Gewerbe-Argyrie. Berl. klin. Wochenschr. 1886. p. 417.

2) Metschnikoff, Immunität. Handbuch f. Hygiene von Weyl. Gustav Fischer, Jena 1897. p. 18.

3) Marchand, Ueber die Bildung von Riesenzellen um Fremdkörper etc. Virch. Arch. Bd. 93. p. 518. 1883 und Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegler's Beiträge Bd. IV. 1889.

4) Litten, Klinische Mittheilungen. Verhandlungen der ärztlichen Gesellschaft in Berlin. Berliner klin. Wochenschr. 1885. p. 812.

5) Langhans-Naegeli, Ueber den Einfluss von Pilzen auf die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmokologie. Bd. XIX. 1885.

6) Manasse, cit. nach Krückmann.

Ruge[1]), Arnold[2]) und in neuester Zeit vor Allem Krückmann.[3]) Sie alle erkannten, dass sich der Organismus gegen ihm unbequeme Fremdkörpereinlagerung in ganz typischer, immer wiederkehrender Weise wehrt. Um solche Einlagerungen fanden die erwähnten Autoren stets Riesenzellen, die manchmal sogar Theile des eingelagerten Fettes in sich aufgenommen hatten. Krückmann kommt in seiner zusammenfassenden Arbeit zu dem Schlusse, dass die Quantität der Riesenzellenbildung im Allgemeinen direct in einem proportionalen Verhältniss zur Resorbirbarkeit des Fremdkörpers steht. Wenn wir somit in unseren Riesenzellen ebenfalls den Ausdruck eines phagocytotischen Vorganges suchen, so stehen wir in Uebereinstimmung mit allen einschlägigen Untersuchungen. Dass ebenso wie die Riesenzellen die Leukocyten diese Tendenz zeigen, geht aus ihrem örtlichen Verhalten in sprechendster Weise hervor und für jene fixen Zellen, die wir mit gleichen Körnern beladen sehen, dürfen wir angesichts der Uebereinstimmung der beiden anderen Zellarten unbesorgt die gleiche Auslegung annehmen.

Mit der Erkenntniss der Bedeutung dieser Zellen und Zelleinschlüsse steht es fest, dass dem Verschwinden der artificiellen Biuratheerde ein phagocytotischer Process zu Grunde liegt.

Wenn wir damit einen Weg der Erklärung gefunden, so haben wir andere Möglichkeiten noch nicht ausgeschlossen.

In erster Linie drängt sich hier die Frage auf, ob nicht eine rein physikalische Auflösung die Krystalle langsam entfernen könnte.

Roberts[4]) hat nachgewiesen, dass das Natriumbiurat im Blutserum, der menschlichen Lymphe und der Synovialflüssigkeit ungefähr in dem Verhältniss von 1 : 10000 löslich sei. Er fand, dass die Löslichkeit des Biurates allerdings um so mehr abnimmt, je mehr Alkali diese Flüssigkeiten gleichzeitig enthalten. Darnach sind die Bedingungen zur Lösung in hohem Grade ungünstig. Dennoch ist die Möglichkeit, dass durch das fortwährende Umspülen mit neuer Flüssigkeit die peripheren Krystalle nach und nach aufgelöst werden, nicht ausgeschlossen. Kommen solche Vorgänge aber wirklich vor, dann muss es erstaunen, dass man niemals von Krystallen befreite nekrotische Gewebstheile in den Heerden findet, dass vielmehr stets die Krystallnadeln der Peripherie in das gegen sie vorwuchernde Gewebe etwas hineinragen.

1) Ruge, cit. nach Krückmann.

2) Arnold, cit. nach Krückmann.

3) Krückmann, Ueber Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. Virchow's Arch. 138. Bd. Suppl. 1895.

4) Roberts, l. s. c. p. 90—100.

Die zweite Möglichkeit ist die der chemischen Umsetzung des Biurats in eine lösliche Verbindung. Roberts[1]) und diesem nachfolgend Pfeiffer[2]) haben festgestellt, dass das saure harnsaure Natron durch alkalische Flüssigkeiten in seiner chemischen Zusammensetzung nicht beeinflusst wird, sondern dass es nur Säuren gelingt, das Salz in seine Componenten, freie Harnsäure und der zugesetzten Säure entsprechendes Natronsalz zu zerlegen. Die thierischen Gewebssäfte reagiren insgesammt alkalisch. Eine Gelegenheit, das Salz in freie Harnsäure und organisches Salz zu zerlegen, besteht somit nicht. Chemische Vorgänge im Sinne einer einfachen Sättigung des sauren Salzes oder einer Zerlegung des Körpers in Säure und Salz sind nach diesen Befunden vollständig unmöglich. Wenn dem Verschwinden der Biuratheerde ausser den bei der Aufnahme der Krystalle in die Zellen vorkommenden Umsetzungen, chemische Vorgänge zu Grunde liegen, dann müssen sie anderer, complicirterer Natur sein. Bis heute fehlt uns noch jede Kenntniss, in welcher Weise ein Process, der die Entfernung der Krystalle auf chemischem Wege zur Folge hätte, zu denken wäre.

Es bleibt von allen denkbaren Vorgängen, die zur Entfernung der Krystalle führen könnten, nur derjenige der Phagocytose bewiesen, während die anderen als möglich solange angenommen werden müssen, als ein sie ausschliessender Gegenbeweis noch fehlt.

Auf die in diesem Kapitel gestellte Frage müssen wir folgender Weise antworten:

Die artificiellen Biuratheerde verschwinden auf dem Wege der Phagocytose. Zur Zeit der entzündlichen Infiltration sind es in erster Linie poly- und mononucleäre Leukocyten, die phagocytär eingreifen. Nach Ablauf der Leukocytenansammlung treten für diese Riesenzellen ein, die aus dem vom umgebenden Bindegewebe gegen den Heerd vorwuchernden jungen Bindegewebe entstehen. Leukocyten und Riesenzellen werden in nicht unwesentlichem Maasse von Bindegewebszellen unterstützt.

Für die Annahme einer rein physikalischen Auflösung der Krystalle oder einer zur Lösung führenden chemischen Umsetzung der krystallinischen Einlagerung fehlt zur Zeit jeder Anhaltspunkt. Trotzdem können wir die Möglichkeit solcher Processe nicht ausschliessen.

1) Roberts, l. s. c. p. 90—100.

2) Pfeiffer, Harnsäureverbindungen des Menschen. l. s. c.

D. Kann durch Erhöhung beziehungsweise Herabsetzung der Blutalkalescenz das Verschwinden des artificiellen Biuratheerdes beschleunigt werden?

Das vorausgehende Kapitel erklärte, dass drei Wege möglich sind, auf denen die eingelagerten Krystallmassen wieder verschwinden. Phagocytose, physikalische Solution, chemische Umsetzung. Von diesen drei Wegen ist der erste als thatsächlich vorkommend bewiesen, während die beiden anderen Vorgänge bis heute nur vermuthet werden können.

Eine solche Beeinflussung der Heerde durch Veränderung der Blutalkalescenz wird sich demnach in diesen drei Möglichkeiten ausdrücken müssen.

Wird der phagocytäre Process verstärkt, so muss entweder ein erneuter Leukocytenafflux, d. h. eine recidivirende Entzündung in die Erscheinung treten, oder es muss zu einer reichlicheren und ausgiebigeren Bildung von Riesenzellen kommen.

Nehmen wir dagegen an, dass durch solche Eingriffe günstigere Bedingungen für die physikalische Solution geschaffen werden, so sollte man erwarten, dass wir nun nekrotische Gewebstheile treffen, in denen sich keine krystallinischen Einlagerungen mehr finden.

Sind es aber chemische Vorgänge, die ein rascheres Zurückgehen der artificiellen Heerde einleiten, dann darf man annehmen, dass der chemisch umgestaltete Körper nun auch eine andere Krystallform besitzt, d. h. wir müssen an Stelle der bisher üblichen Nadeln und Schollen irgend eine andere Krystallform in unseren Heerden wiederfinden. Wir dürfen, auf das vorhergehende Kapitel zurückgreifend, erwähnen, dass solche chemischen Processe anderer Natur als die bis heute erwarteten sein müssten, entsprechend den durch Pfeiffer und Roberts gefundenen chemischen Thatsachen.

Wir sehen, dass alle die Veränderungen, falls sie als prompte Reactionen eintreten, eine Veränderung des mikroskopischen Bildes nach sich ziehen müssen und darnach sehr wohl an Hand der mikroskopischen Controle erkannt werden können. Es steht uns ja leider kein anderes Untersuchungsmittel zur Verfügung, da wir wissen, dass zeitliche Vergleiche bei der grossen individuellen Verschiedenheit der Versuchsthiere, wie der nicht zu umgehenden Versuchsungleichheiten nicht verwerthet werden können.

Die Absicht der hier vorzunehmenden Versuche drängt nach der Frage, ob es denn überhaupt möglich ist, die Alkalescenz des Blutes durch Einführen von Säuren oder Alkalien zu vermindern

beziehungsweise zu erhöhen. Die physiologische Chemie der Neuzeit[1]) nähert sich immer mehr der Anschauung, dass dies ein Ding der Unmöglichkeit ist, indem alle Alkalescenzdifferenzen wieder ausgeglichen werden sollen. Wir wollen uns auf die Freudbergschen[2]) Untersuchungen, nach welchen durch Aufnahme von 5 bis 10 gr Weinsäure pro die eine Verminderung von $^1/_6$, durch 10 bis 15 gr Na bic. eine Erhöhung von $^1/_{14}$ erzielt werden soll, nicht zu sehr stützen, denn mit Recht erhebt man gegen diese den Einwand, dass wir heute noch gar nicht im Besitze einer zuverlässigen Methode sind, die Blutalkalescenz zu bestimmen. Doch scheint mir die Möglichkeit einer solchen Beeinflussung der Körpersäfte nicht vollständig in Abrede zu stellen sein, wenn wir aus zahlreichen und zuverlässigen Untersuchungen Pfeiffers[3]) erfahren, dass die acute reactive Entzündung, die einer subcutanen Application von chemisch reiner Harnsäure folgt, abgeschwächt oder verstärkt wird, je nachdem man noch vor Eintritt der entzündlichen Reaction Säuren oder Alkalien in sich aufnimmt. Durch diese Thatsache scheint mir diese Möglichkeit sehr zur Wahrscheinlichkeit geworden zu sein. Freilich geben wir gerne zu, dass uns dabei jeder auch nur kleinste Einblick in den Chemismus dieser Vorgänge fehlen würde.

Zu einer Beantwortung der eingangs gestellten Frage zu kommen, führten wir Versuchsthieren, die alle gleich alte Biuratheerde trugen, Säuren und Alkalien ein. Absichtlich wählten wir dabei Biuratheerde, bei denen die entzündliche Reaction bereits abgelaufen war. Um von der individuellen Verschiedenheit der Versuchsthiere möglichst unbeeinflusst zu sein, richteten wir uns so ein, dass wir jeweilen an ein und demselben Thiere 3 gleich alte und gleich grosse Heerde untersuchten, einen vor der Eingabe der chemischen Ingredienzien, den zweiten und dritten zu verschiedenen Zeiten nach derselben.

So wählten wir denn 15 Tage alte Heerde und excidirten den ersten Heerd vor der Einführung der Säuren bezw. Alkalien; den zweiten Heerd 3 Stunden nach der Anwendung des chemischen Körpers und den dritten 24 Stunden später.

---

1) Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Gust. Fischer, Jena 1897. p. 549.

2) Freudberg, Ueber den Einfluss von Säuren und Alkalien auf die Alkalescenz des menschlichen Blutes und die Reaction des Harnes. Virch. Archiv. Bd. 125. p. 566.

3) Pfeiffer, Natur und Behandlung der Gicht. II. Referat am Congress für innere Medicin. 1889. p. 166.

Zur Erhöhung bezw. Herabsetzung der Alkalescenz der Körpersäfte verwandten wir Natron bicarbonicum, Fachingersalz und Acidum phosphoricum.

Wir führten die Solutionen beziehungsweise Emulsionen direct mit der Schlundsonde in den Magen der Versuchsthiere (Kaninchen) ein. Von der subcutanen Injection nahmen wir Abstand wegen der langsamen Resorption, die die Kaninchen zeigten und ebenso auch von der intraperitonealen Application, die die Thiere in einer Weise angriff, dass sie sich mehrere Stunden ganz elend fühlten.

Wir machten folgende Versuche:

I. Natron bicarbonic. sol. 5 %.
Eingeführt 40 ccm = 2,0 gr Na. bic.

II. Fachingersalz sol. 5 %.
Eingeführt 20 ccm = 1,0 gr Fachingersalz.

III. Acidum phosphoricum sol. 5 %.
Eingeführt 20 ccm = 1,0 gr Acid. phosphoric.

Um annäherungsweise wenigstens einen Vergleich zu gestatten, wollen wir das durchschnittliche Gewicht eines Kaninchens 2 kg und das eines Menschen 70 kg rechnen. Uebertragen wir diese in unseren Versuchen gebrauchten Dosen auf den Menschen, dann wurden beim Versuchsthiere Dosen verwendet, die für diesen lauten würden:

Natron bicarbonicum	70,0 gr.
Fachingersalz	35,0 gr.
Acidum phosphoricum	35,0 gr.

Es kann dies natürlich nur ein ganz roher Beweis sein, denn es werden bezüglich der Resorption der eingeführten Mengen zwischen Menschen und Kaninchen ja sehr grosse Unterschiede bestehen. Applicirten wir doch somit Dosen, die beim Menschen nicht in Anwendung kommen können. Die Versuchsthiere ertrugen die zugeführten Mittel aber sehr gut, indem keins von ihnen seine Lebhaftigkeit oder die Fresslust verlor, so dass man annehmen konnte, dass der Magendarmcanal vollständig functionsfähig blieb und die eingeführten Chemikalien gemäss der normalen Resorptionskraft in das Blut übergehen liess. Da wir noch keine einwandsfreie Methode der Blutalkalescenzbestimmung kennen, so nahmen wir Abstand davon, den Erfolg unserer Bestrebungen am Blute zu controliren.

Unsere Versuche fielen vollständig negativ aus.

An keinem der später excidirten Heerde konnte eine Neuentzündung erkannt werden. Auch die Riesenzellen schienen nicht vermehrt. Wir geben zu, dass Differenzen in letzterer Beziehung vielleicht bestehen können, aber in dieser hochgradigen Weise, wie

sie einzig beweisend für uns sein könnten, fehlen sie. Können wir für die Leukocytenphagocytose behaupten, dass sie auf diese Weise nicht erhöht werden kann, so müssen wir uns für die fixen Phagocyten dahin aussprechen, dass für die mikroskopische Untersuchung eine Verstärkung nicht wahrzunehmen ist.

Ebensowenig sind wir in den zweiten und dritten Heerden nekrotische Stellen begegnet, die keine Krystalle mehr oder andere Krystallformen trügen, so dass wir nach unseren Befunden uns dahin erklären müssen, dass wir auf diese Weise keinen Anhaltspunkt dafür gewinnen konnten, dass chemische oder physikalische Processe in den artificiellen Biuratheerden durch eine Veränderung der Blutalkalescenz eingeleitet werden.

Erstreckt sich unsere Erhöhung, bezw. Erniedrigung der Körperalkalescenz auch nur auf kurze Zeit, so konnten wir annehmen, dass, wenn überhaupt auf solche Eingriffe eine Reaction erfolgt, diese in Folge der sehr grossen in einem Momente wirkenden Dosen, deutlich zum Vorschein kommen müsste.

Die Beantwortung der in diesem Kapitel gestellten Frage wird daher dahin gehen, dass wir bis jetzt keinen Anhaltspunkt für die Annahme haben, dass durch Aufnahme von Säuren oder Alkalien die nicht mehr entzündeten artificiellen Biuratheerde schneller zum Verschwinden gebracht werden können.

Damit ist natürlich die Möglichkeit, dass durch methodisch lange Zeit fortgesetzte Durchtränkung der Versuchsthiere mit Säuren oder Alkalien eine gewisse Beeinflussung des Heerdes erzeugt werden kann, nicht ausgeschlossen. Wenn sie besteht, so liegt sie aber ausserhalb jener Grenzen, die eine einwandsfreie experimentelle Prüfung zulassen.

Aus unseren Versuchsreihen geht hervor, dass das injicirte Natriumbiurat kraft seiner chemischen Zusammensetzung als ein Gift für das thierische Gewebe aufzufassen ist. Seine Wirkung ist also in erster Linie eine chemische. Dies setzt voraus, dass das Biurat gelöst wird, denn würde es in Gestalt derselben Krystalle, die das Salz vor der Injection zeigte, einfach im Gewebe liegen, dann könnte es nur die Reizkraft eines Fremdkörpers haben. Wie aber und wo wird das Salz gelöst? Wir wussten, dass das Vehikel, hier physiologische Kochsalzlösung, einen Theil des Salzes in sich löst. Es wäre somit möglich, dass es einzig diese kleine Menge gelösten Biurates war, die dieses Mehr von Gewebsschädigung verursacht. Diese Annahme wird aber durch den weiteren Versuch

entkräftigt, dass jene Heerde, bei denen Oel als Vehikel verwendet wurde, die gleiche intensive Gewebsläsion zeigten; denn es ist vollständig auszuschliessen, dass auch das Oel Biurat löste. Wir müssen damit das Moment, das die Biuratkrystalle auflöste und dadurch chemisch wirksam machte, in einem anderen Umstande suchen. Es bleibt einzig noch die Annahme übrig, dass die Säfte der Heerde selbst diese Lösung zu Stande gebracht haben.

Wir müssen daher die auflösende Kraft in den Körpersäften suchen, dabei aber offen lassen, ob die Lymphe das unveränderte Biurat in einer zur Gewebsschädigung ausreichenden Concentration zu lösen vermag, oder ob durch die beschriebene Umwandlung der Nadelgruppen in Schollen eine leichter lösliche oder giftiger wirkende Modification des Biurates (Hydrat?) gebildet wird.

Sicher ist jedenfalls, dass die verschiedenen Gewebe des Körpers auf das postulirte Gift in ganz verschiedener Weise reagiren, indem z. B. die Bindegewebsfasern der Nekrose anheimfallen, während die jungen Bindegewebszellen, die Leukocyten und Riesenzellen, wie die Urat führenden Körnchenzellen beweisen, in ihren Lebens- und Wachsthumseigenschaften nicht im mindesten gestört erscheinen.

Durch Injection einer Aufschwemmung von Natriumbiurat in physiologischer Kochsalzlösung haben wir beim Kaninchen eine Gewebsveränderung erzeugt, die in anatomischer Beziehung dem Bilde eines wahren menschlichen Gichtknotens entspricht.

Der pathologische Process, der durch eine solche Injection eingeleitet wird, ist folgender:

Die injicirten Biuratkrystalle bringen auf chemischem Wege das Gewebe zur inselförmigen vollständigen Nekrose. Die in solchen Heerden liegenden krystallinischen Massen werden auf dem Wege der Phagocytose langsam entfernt. An diesem Processe betheiligen sich im acut entzündlichen Stadium mono- und polynucleäre Leukocyten, späterhin Riesenzellen und neben beiden auch fixe Gewebszellen. Es ist nicht auszuschliessen, dass der Vorgang unterstützt wird durch physikalische und chemische Aeusserungen von Seiten der Gewebsflüssigkeiten. Die reactive Entzündung erfasst auch das anliegende Gewebe und löst eine von diesem ausgehende centripetale Wucherung jugendlichen Bindegewebes aus, die den gesetzten Defect wieder regenerirt.

Wünschen wir aus diesen Resultaten eine Nutzanwendung für die menschliche Gicht zu gewinnen, so müssen wir uns darüber klar zu werden suchen, welcher Process durch derartige Injectionen beim Menschen ausgelöst wird und wie weit zwischen Versuchsthier und

Versuchsmensch in diesen Punkten Uebereinstimmung herrscht. Es liegt in der Natur der Sache, dass eine gleich ausgedehnte mikroskopische Controle von am Menschen erzeugten artificiellen Biuratheerden nicht möglich ist.

Ich applicirte mir am Arme zwei solcher Biuratheerde, um an dem einen mich mikroskopisch von der Gewebsreaction überzeugen zu können, während ich den anderen zur Beobachtung während einer Zeit überliess, wo ich durch methodische Einführungen von chemischen Ingredienzien die Alkalescenz meines Blutes zu beeinflussen hoffte.

Krankengeschichte: Injection am Oberarm in der Höhe des Deltoidesansatzes. 4 Stunden nach der Injection leichtes Jucken in den Heerden, nach 24 Stunden entzündliche Röthung und Infiltration ca. 2 cm in die Umgebung, Haut fühlt sich heiss an, ist leicht druckempfindlich. Nach 2 Tagen Aussenseite des Oberarmes bis hinunter zum Ellbogen stark infiltrirt und entzündet, Unbehagen und Frösteln, Temperatur morgens 37,6, Zunahme der Druckempfindlichkeit. Bewegungen des Armes etwas schmerzhaft. Vom 6. Tage an geht Schwellung zurück und localisirt sich mehr und mehr um den Heerd und nach 14 Tagen sind die Heerde vollkommen reactionslos. Während der starken Entzündung zwischen dem 3. bis 6. Tage war Ruhigstellung des Armes und kalte Umschläge nothwendig. Am 24. Tage nach der Injection wurde der eine Heerd excidirt und nach Ablauf der per primam erfolgten Heilung, d. i. am 35. Tage die Fachingercur begonnen, nach 2 Tagen Unterbrechung, vom 43. Tage an Acid. phosphoricum, vom 51. bis 57. Tage Wiesbadener Gichtwasser. Der Heerd liess sich zu dieser Zeit nur noch als eine etwas diffuse Einlagerung im Unterhautzellgewebe erkennen.

Den ersten Heerd liess ich excidiren, nachdem sämmtliche entzündlichen Erscheinungen abgelaufen waren, so dass er nur als kleiner leicht fluctuirender Tumor unter der Haut zu fühlen war, am 26. Tage. Leider war derselbe bei der Excision nicht in toto zu gewinnen, so dass sich das cystisch erweichte Centrum entleerte und nur die Randpartien des Heerdes zur mikroskopischen Untersuchung kamen. Das mikroskopische Bild zeigt uns eine die unteren Theile der Cutis einnehmende ausserordentlich reichliche Wucherung jungen Bindegewebes, das von zahlreichen mächtigen Riesenzellen durchsetzt ist. Der dem Heerdcentrum zugekehrte Theil trägt eine schmale Zone von nekrotischen Schollen. In dem jungen Bindegewebe, das fast ausschliesslich aus Zellen besteht, sind einige kleine doppelbrechende krystallinische Schollen eingelagert, denen im ausgewaschenen Präparat Stellen scholliger Nekrose entsprechen. Die Bindegewebszellen und fixen Zellen geben in ihrer Anordnung zu erkennen, dass sie sich um diese nekrotischen Inseln herum ent-

wickelt haben. An einzelnen Stellen liegen die Riesenzellen den kleinen Inseln direct an. Zellen mit krystallinischen Einschlüssen fanden wir nur als Seltenheit. (Ebenso spärlich sind sie zu dieser Zeit auch beim Kaninchen.) An drei Riesenzellen sahen wir im Protoplasma unregelmässige braune doppeltbrechende Körner. Um die Gefässe der Umgebung zugleich theilweise eine Zellvermehrung. (Tafel VI Fig. 2.)

Vergleicht man das mikroskopische Bild des artificiellen Biuratheerdes des Menschen mit demjenigen des Kaninchens, dann wird man erkennen, dass die reactive Erscheinung von Seiten des umgebenden Gewebes beim Menschen intensiver ist als beim Kaninchen. Sonst aber bestehen zwischen beiden keine Differenzen.

Das Vorkommen einer ausgebildeten nekrotischen Gewebseinschmelzung beim Versuchsheerde des Menschen, die entzündliche Reaction von Seiten des umgebenden Gewebes, die Kapselbildung, dann das Auftreten von Riesenzellen und Zellen, die doppeltbrechende Körner führen, geben die Berechtigung auch für den menschlichen Organismus zu behaupten, dass man sehr wohl im Stande ist durch Injection einer Aufschwemmung von Natriumbiurat den menschlichen Gichttophen anatomisch entsprechende Gewebsläsionen zu erzeugen.

Wir haben am Menschen keine Controlversuche mit Calciumcarbonat gemacht. Erkannten wir aber durch unsere Versuche an Kaninchen, dass das Natriumbiurat kraft seiner chemischen Zusammensetzung intensiver auf das lebende Gewebe wirkt, dann wird es diese Eigenschaft naturgemäss auch für das menschliche Gewebe besitzen, sodass auch für den artificiellen Biuratheerd des Menschen der Satz gelten muss, dass die stark zerstörenden Wirkungen des Biurates auf seine giftigen Eigenschaften bezogen werden müssen.

Auch die artificiellen Biuratheerde des Menschen werden zusehends kleiner. Ihr langsames Verschwinden lässt ich ebenfalls nur auf dem Wege der bei den Kaninchenheerden erwähnten drei Möglichkeiten erklären: physikalische oder chemische Entfernung der Krystalle oder Phagocythose. Für die Annahme der beiden ersten fehlt jeder Anhaltspunkt, obschon sie sehr nahe liegen und keineswegs ausgeschlossen werden können. Die Phagocythose dagegen gibt sich in ausgesprochenster Weise in der Bildung von Riesenzellen zu erkennen. Gerade so wie beim Kaninchenheerd, so sind es auch hier nach Ablauf der entzündlichen Infiltration die mit dem wuchernden Bindegewebe sich einstellenden Riesenzellen, die die Krystalle in sich aufnehmen und so den Heerd verkleinern.

Wir zweifeln nicht, dass in dem von uns leider nicht untersuchten acuten Stadium Uebereinstimmung zwischen Heerd des Menschen und solchem des Kaninchens besteht und halten deswegen dafür, dass beim Verschwinden artificieller Biuratheerde des Menschen phagocytotische Zellen betheiligt sind.

Mit dem zurückgebliebenen Heerde nahmen wir vom 35. Tage an Versuche vor, die der 4. bei den Kaninchenheerden gestellten Frage gelten sollten, d. h. wir suchten durch Aufnahme von Säuren und Alkalien Antwort auf die Frage, ob sich die artificiellen Biuratheerde des Menschen auf diese Weise beinflussen liessen.

Da der menschliche Organismus so intensive Inangriffnahme, wie wir sie am Kaninchen ausführten, nicht gestattet, so beschlossen wir die Beeinflussung auf eine längere Zeitdauer auszudehnen und wählten so eine den Gichtcuren parallel laufende Versuchsanordnung. Zur Anwendung kamen Fachingerwasser mit Zugabe von 0,3 Lithium carbonicum pro die, Wiesbadener Gichtwasser und Acidum phosphoricum.

Ich richtete die Curen so ein, dass ich je 6 Tage mich dauernd unter einem Medicamente hielt und dabei zweistündlich sowohl meine Körpertemperatur controlirte als vor Allem auch auf eventuelle locale Veränderungen achtete. Die Lebensweise war die gewohnte, nur liess ich mir möglichste Regelmässigkeit angelegen sein. Vom Fachingerwasser trank ich pro die eine Flasche in 4 Portionen, d. h. um 7, 12, 4 und 8 Uhr je ein Glas. In gleicher Weise theilte ich das Mordhorst'sche Wiesbadener Gichtwasser ein. Um die Alkalescenz des Blutes herabzusetzen, nahm ich von Morgens 7 Uhr bis Abends 9 Uhr 2stündlich Mixt. acid. phosphorici (Acid. phosphor. 2,0. Sir. rub. id. 10,0. Aq. font. 140).

Das Resultat, das unsere Untersuchungen am menschlichen artificiellen Biuratheerde lieferte, deckte sich vollkommen mit dem, was uns die analogen Versuche an Kaninchenheerden lehrten. Eine Beeinflussung des Heerdes in irgend einer Weise konnte weder durch Säuren noch durch Alkalien bewirkt werden. Der Heerd behielt die gleiche Consistenz bei, niemals trat erhöhte Druckempfindlichkeit ein, niemals auch nur eine Spur entzündlicher Röthung und auch Stechen oder Kribbeln wurde selbst bei der sorgfältigsten Aufmerksamkeit nicht empfunden.

Wir müssen deswegen auch für den artificiellen Biuratheerd des Menschen daran festhalten, dass durch Aufnahme von Säuren oder Alkalien keine Erscheinungen hervorgerufen werden können, die zu der Annahme berechtigen, dass dadurch eine chemische oder physikalische Umgestaltung der eingelagerten krystallinischen Masse oder ein Widerholen der entzündlichen Erscheinungen eingeleitet werden kann.

Wir verfügen nur über 2 menschliche artificielle Biuratheerde. Diese kleine Zahl würden wir zu keinen Schlüssen verwenden, könnten wir nicht eine vollkommene Uebereinstimmung des menschlichen Biuratheerdes mit demjenigen des Kaninchens erkennen, soweit nur eine Untersuchung für diesen Vergleich möglich ist. Wir erkennen in dieser gleichen Reactionsweise menschlichen und thierischen Gewebes die Gleichheit des pathologischen Processes, der durch solche Krystalleinlagerungen ausgelöst werden muss und gestützt auf diese Congruenz sprechen wir aus, dass alle jene Erscheinungen, die wir an der langen Versuchsreihe bei Kaninchen kennen gelernt haben, auch für die artificiellen Biuratheerde des Menschen Geltung haben. Der pathologische Process ist beim Kaninchen wie beim Menschen der gleiche.

Dadurch haben wir die Pathologie jener Erscheinungen kennen gelernt, unter denen Einlagerungen krystallinischer Salze im menschlichen lebenden Gewebe sich äussern. Und da die biologischen Verhältnisse gleich sind für den gesunden wie für den kranken Organismus und zwischen diesen beiden eine Differenz nur bezüglich der Quantität nicht der Qualität bestehen kann, so ist der Boden gewonnen, auf dem wir einen Einblick in das Wesen jener Krystalleinlagerungen gewinnen können, die der harnsauren Diathese als characteristisches und specifisches Symptom eigen sind.

Unsere Versuchsresultate fordern dazu auf, alle jene Theorien, die sich mit dem Wesen der Gichtknoten im Allgemeinen und Speciellen befasst haben, diesen Versuchsresultaten gegenüber zu stellen, um zu erkennen, welche von ihnen vor den gewonnenen Thatsachen Stand halten können.

Die anerkannteste Auslegung des Wesens der Gicht ist diejenige Garrod's[1]) und seiner Schüler, die wir schon einleitend kennen zu lernen Gelegenheit hatten.

Sie erklärt den Gichtknoten entstanden durch eine Uebersättigung der Körperflüssigkeiten mit Harnsäure. Der acute Gichtanfall erzeugt einen Afflux dieser übersättigten Säfte in einen circumscripten Theil des Organismus. In Folge dieser überreichlichen Harnsäure kommt es an den entzündeten Stellen zur Auskrystallisirung der Harnsäure in Form saurer harnsaurer Salze. Die sich so ins Gewebe einlagernden Krystalle sind die Ursache aller späterhin in diesen Geweben gefundenen Veränderungen.

Unsere Versuche stehen insofern nicht in vollständigem Ein-

1) Garrod, l. s. c.

klang mit den Garrod'schen Ausführungen, als bei uns die entzündlichen Erscheinungen erst durch die Einlagerung der Krystalle hervorgerufen wurden, während bei Garrod der gichtische Anfall nicht durch die Krystalle selbst, sondern durch ein Trauma oder dergleichen ausgelöst wird und die Krystalle erst in zweiter Instanz mit in die entzündungserregenden Verhältnisse eingreifen. Wenn wir nun aber fanden, dass sich durch artificiell erzeugte Einlagerungen gleicher Salze eine der Anatomie des Gichtknotens vollständig entsprechende Gewebsläsion erzeugen lässt, so können unsere Untersuchungen nur dazu angethan sein, die Garrod'sche Ansicht, soweit sie den letzten Theil anbetrifft, zu unterstützen.

Ebstein[1]) stimmt mit Garrod in der Annahme eines vermehrten Harnsäuregehaltes des Blutes überein, führt denselben aber im Gegensatz zu diesem, auf eine in ihrem Grunde noch unbekannte vermehrte Bildung der Harnsäure zurück. Beide halten die gichtischen Ablagerungen als ein Symptom secundärer Natur, aber Ebstein stellt sich, im Gegensatz zu Garrod auf den Standpunkt, dass nicht die im Gichtknoten vorkommenden krystallinischen harnsauren Salze die Gewebsnekrose erzeugen, sondern dass die letztere vielmehr der Krystallablagerung vorausgeht. Er sagt: „Der Entwicklung dieser Nekroseheerde geht, was sich besonders schön am hyalinen Knorpel nachweisen liess, ein Stadium voraus, welches ich als nekrotisirendes bezeichne, wo das Absterben des Gewebes noch nicht vollständig erfolgt ist und wobei sich, soweit ich gesehen, noch keine Uratablagerungen in krystallinischer Form nachweisen lassen. Fragen wir nun, was das Primäre ist, die nekrotisirenden mit Gewebstod endenden Processe oder die krystallisirten Uratabscheidungen, so halte ich dafür, dass die Ernährungsstörung der Gewebe das Primäre und das Auskrystallisiren der Urate der secundäre Vorgang ist, und zwar muss, bevor letzteres stattfindet, die Ernährungsstörung die fortgeschrittensten Grade erreicht haben. Das Gewebe muss alle Symptome des vollkommenen Abgestorbenseins zeigen. Noch niemals habe ich gesehen, dass die Urate bei der Gicht in normalem Gewebe auskrystallisiren.“ Und etwas später führt Ebstein weiter aus: „Es handelt sich hiernach bei den Gichtknoten um das Auskrystallisiren von (saurem) harnsaurem Natron in abgestorbenen Gewebspartien, deren Tod durch die in flüssiger Form abgeschiedenen (neutralen) Urate bewirkt worden

1) Ebstein, Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. p. 46-47.
2 Ebstein, l. s. c.

ist.“ Darnach spielen die Biuratkrystalle für die Gewebsveränderung keine Rolle.

Er ist mit dieser Auffassung nicht allein geblieben; bald hat sich von Norden[1]) ihm angeschlossen, indem er auf die Ebstein'sche Auffassung, „dass entzündliche und nekrotisirende Processe in den Geweben die Vorbedingung für Harnsäureablagerungen sei und ferner, dass es specifisch gichtische Entzündungen ohne Harnsäureniederschläge gebe“, die Theorie aufgestellt, „dass das primäre bei der Gicht in einer aus unbekannten Gründen in den Geweben auftretenden localisirten Entzündung oder Nekrose besteht, der ein specifischer nur bei der Gicht vorkommender Stempel aufgedrückt sei, welcher die örtliche Entstehung der Harnsäure aus dem Eiweiss der erkrankten Gewebszellen ermögliche, aber nicht unter allen Umständen benöthige“.

Als dritter schliesst sich diesen beiden Autoren Klemperer[2]) an, der seine Ansicht über die Gicht in folgendem Satze ausdrückt: „Unbekannte Stoffe führen bei der Gicht zu entzündlichen und nekrotischen Processen in verschiedenen Geweben; die nekrotisirten Gewebspartien haben die Fähigkeit, aus dem mit Harnsäure überladenen Blute diese an sich zu reissen. Die chemische Affinität der Gichtnekrose ist zeitweilig überaus gross, so dass das Blut die letztere nicht in Lösung zu bringen vermag.“

So haben diese drei Autoren wenigstens jenen einen Berührungspunkt gemein, dass sie für die in den Gichtknoten auftretende Nekrose nicht die in demselben gefundenen Natrium-Biuratkrystalle verantwortlich machen, während sie in der Ursache derselben sowie in den weiteren theoretischen Folgerungen differiren. Es ist dieser gemeinschaftliche Berührungspunkt, den wir hier näher ins Auge fassen wollen.

Hat schon durch die Befunde Riehl's[3]), dass thatsächlich in Gichtknoten auch Biuratkrystalle in anatomisch intactem Gewebe vorkommen, der Ansicht des primären Gewebstodes und der secundären Biuratincrustation der nekrotische Theile einen empfindlichen Stoss gegeben, so sind vielleicht unsere Untersuchungen geeignet, diesen Punkt weiter zu beleuchten. Wir sahen, dass es uns sehr wohl gelang, artificiell durch Biurateinlagerungen eine dem Gicht-

1) v. Norden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. p. 439.

2) Klemperer, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Deutsche med. Wochenschrift. 1895. p. 657.

3) Riehl, l. s. c.

knoten anatomisch entsprechende Gewebsläsion zu erzeugen. Würde nun die Ansicht von Ebstein, v. Noorden und Klemperer den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen, dann müsste der positive Ausfall unserer Experimente zum Mindesten ein seltener Zufall sein; denn ohne Weiteres können wir uns nicht vorstellen, dass man Primäres und Secundäres ohne Beeinflussung des Bildes mit einander vertauschen kann. Die erwähnten Riehl'schen Befunde zusammengehalten mit unseren experimentellen Resultaten lassen uns die Auffassung, dass der Krystalleinlagerung stets eine Gewebsnekrose vorausgeht, unwahrscheinlich erscheinen, und wir halten diese Ansicht für unzulässig, bis uns positive Beweise dafür entgegengebracht werden.

Die mit dieser Gruppe von Autoren oft zusammen erwähnten Theorien von Ord und Cantani, die an eine locale Entstehung der zu den Gichtknoten führenden Harnsäure glauben und damit in eine gewisse Uebereinstimmung mit v. Noorden treten, können wir leider nicht zum Vergleiche mit unseren Untersuchungen herbeiziehen, da wir nicht ermitteln konnten, ob sie ebenfalls an eine Nekrose ohne Biuratkrystalle glauben.

Eine weitere Theorie, noch jüngeren Datums, bedarf hier einer kurzen Beleuchtung. Mordhorst[1]) stellte Untersuchungen an über „Entstehung und Auflösung der Harnsäureverbindungen ausserhalb und innerhalb des menschlichen Körpers". Er wendet seine mikrochemisch erhaltenen Resultate, dass das Natriumbiurat beim chemischen Entstehungsprocess erst als Kugeln auftrete und nachher in sternförmige Nadelgruppen sich umkrystalisire, direct auf die Gichtknoten an und gründet auf den Umstand, dass er kugelige Biuratkörner in Knorpelzellen gesehen hat, für die Entstehung der Gichtnekrose die Theorie, dass das Natriumbiurat zuerst als Kugelurat in den Zellen auftrete. In der weiteren Entwicklung aber wurde dasselbe ebenfalls umkrystallisirt, wobei die nun sich bildenden Nadelurate die Zellenmembran durchstossen und dadurch die Zelle tödten.

Wir haben dieser Auslegung die Thatsache entgegenzuhalten, dass wir Nadelurate injicirten und erst in der Folge doppelbrechende Körner in den Zellen fanden. Zudem muss erwähnt werden, dass alle Nadelurate, die uns je zu Gesicht gekommen sind, schon auf Grund ihrer Grössenverhältnisse zu den Zellen niemals Bilder anzudeuten im Stande sind, wie sie die „halbschematischen" Zeichnungen Mordhorst's aufweisen.

1) Mordhorst, Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XXXII. Suppl. p. 92-93.

In dem Referat über den Stand der Gichtfrage am 8. Congresse für innere Medicin berichtete Pfeiffer[1]) über Injectionsversuche, die er mit Aufschwemmungen chemisch reiner Harnsäure an Gesunden und Kranken vorgenommen. Er sprach sich bei dieser Gelegenheit dahin aus, „dass weder die Harnsäure an sich, noch die durch Harnsäure angeregte Entzündung, beim Gesunden wenigstens, nekrotische Heerde zu erregen im Stande ist". Pfeiffer hatte seine Heerde mikroskopisch nicht untersucht; unsere zahlreichen Heerde an Kaninchen und der excidirte artificielle Heerd am gesunden Menschen wiesen Nekrose auf, so dass wir wenigstens dem Natronsalz der Harnsäure die Fähigkeit, Nekrose zu erzeugen, zuerkennen müssen. Dabei sagen wir nicht, dass es uns gelungen wäre, „eine bleibende Verdickung oder einen wahren Gichtknoten zu erzeugen." Es bedarf somit zur Erklärung der in den Gichtknoten auftretenden Nekrose an und für sich keines weiteren schädigenden Momentes, das Pfeiffer „in vielen, wenn nicht in den meisten Fällen in zufälligen Traumen" erblickt.

Pfeiffer machte ferner an solchen artificiellen Knoten, die er durch Einspritzung einer Aufschwemmung chemisch reiner Harnsäure in physiologischer Kochsalzlösung am Menschen erzeugte, wie wir schon oben sahen, die Beobachtung, dass die reactiven Entzündungserscheinungen, die regelmässig ebenso wie bei unseren Heerden auftraten, gesteigert werden konnten, wenn man der Harnsäureinjection eine Alkaliinjection an gleicher Stelle folgen liess oder dem Individuum gleichzeitig Alkalien innerlich gab, während die Darreichung von Säuren die entzündlichen Erscheinungen unterdrückte. Umgekehrt dazu erfuhr er, dass die Injection von phosphorsaurem oder kohlensaurem Natron bei harnsäurearmen Individuen nur eine geringere Entzündung verursachte, während sie bei robusten Leuten mit viel Harnsäure im Urin eine sehr starke Entzündung hervorrief. Er führte darum diese Entzündung auf eine Beziehung zwischen der Harnsäure und den Alkalien zurück und gründete, nachdem er noch weiter erfahren hatte, dass Gichtiker auf Alkaliinjection fast gar nicht reagirten, — er führte diesen Ausfall auf das gleichzeitige Vorhandensein von Mineralsäuren, die der Harnsäure die Gelegenheit zur Bindung wegnahmen, zurück — die Hypothese, dass der acute Gichtanfall bedingt sei durch eine plötzlich gesteigerte Alkalescenz der Körpersäfte, die nun die in den Geweben liegende Harnsäure löste. Durch die Auflösung der Harn-

1) Kongress für innere Medicin 1889. p. 169/171.

säurekrystalle aber würden die entzündlichen Erscheinungen hervorgerufen. Nach der Abhandlung in Lubarsch-Ostertag zu schliessen, hat Pfeiffer diese Erfahrungen auch an artificiellen Heerden harnsaurer Salze gemacht. Auch ich habe nun einen solchen artificiellen Biuratheerd mir am Arme gesetzt, aber erst nach Ablauf der sehr intensiven entzündlichen Reactionserscheinungen durch Aufnahme von Säuren und Alkalien den Knoten zu beeinflussen versucht. Es ist mir nicht gelungen, auch nur die leiseste Veränderung an demselben zu erzeugen.

Wenn nun die Coupirung beziehungsweise Steigerung beim frisch entzündeten Knoten auf diesem einfachen von Pfeiffer angenommenem Lösungsprocesse beruhte, so wäre nicht zu verstehen, warum der die gleichen chemischen Substanzen in sich führende Heerd nach Ablauf der entzündlichen Erscheinungen durch die gleichen Bedingungen nicht mehr entzündet werden könnte. Ich glaube demnach, dass die Pfeiffer'sche Auslegung dieser Befunde angefochten werden kann.

In seinem Lehrbuche der Pathologie des Stoffwechsels sagt v. Noorden[1]) bei Behandlung der Gicht: „Die einmal gebildete Harnsäure bleibt zumeist liegen, da sie in den Säften — trotz ihrer Alkalescenz — unlöslich ist. Wenn aber, wie es ja vorkommt, harnsaure Niederschläge wieder verschwinden oder sich verkleinern, so dürften nagende Zellen eher die Ursache sein als verminderte Alkalescenz des Blutes.“ Leider gibt v. Noorden nicht an, was ihn zu dieser Vermuthung geführt, noch finden wir in irgend einer anderen Arbeit über Gicht diese Möglichkeit erwähnt.

Wenn v. Noorden vermuthungsweise das Verschwinden der harnsauren Niederschläge eher nagenden Zellen als einer verminderten Alkalescenz des Blutes zuschreibt, dann können unsere Versuchsresultate diese Annahme nur unterstützen, denn wir erkannten, in wie hervorragender Weise bei den artificiellen Heerden phagocytotische Zellen thätig sind.

Unsere Versuche haben den pathologischen Process, der durch solche krystallinischen Einlagerungen angefacht wird, aufgeklärt, und dadurch den Erklärungsversuchen der gichtischen Haut- und Bindegewebsablagerungen einen positiven Untergrund gegeben.

Auch für die Gicht selbst, im Speciellen für das Wesen der Gichtknoten vermögen sie erklärende Aufschlüsse zu geben.

Durch unsere Versuche ist festgestellt worden, dass das Natrium-

1) v. Noorden, l. s. c. p. 439.

biurat kraft seiner chemischen Zusammensetzung auf das thierische Gewebe zerstörend einwirkt. Wir müssen demnach auch für die wahren Gichtknoten daran festhalten, dass die in ihnen auftretende Nekrose durch die Giftwirkung des Biurates zu erklären ist, falls nicht nachfolgende Untersuchungen die Ebstein'sche Ansicht des primären Gewebstodes beweisen.

Wir wissen klinisch, dass die Gichtknoten sich verkleinern, ja schliesslich verschwinden können. Wir kannten aber den Vorgang nicht, der diesen klinischen Veränderungen zu Grunde liegt; denn alle jene therapeutischen Speculationen, die dieses Ziel anstrebten, haben sich durch die erwähnten chemischen Untersuchungen Pfeiffer's und Robert's als irrig erwiesen. An unseren artificiellen Heerden lernten wir kennen, dass ein wirkendes Moment im phagocytotischen Processe liegt. Wir erkannten in unseren Heerden alle jene Factoren wieder, die seit Metschnikoff als der Phagocytose dienend, bekannt geworden sind. Durch die Untersuchungen Riehl's[1]) ist uns die Handhabe geboten worden, die uns zur Erkennung der gleichen Verhältnisse auch beim Gichttophus kommen lässt. Riehl fand, das bisher bekannte anatomische Bild des Gichttophus ergänzend, am Heerdrande, in der Kapsel sowohl Riesenzellen als auch kleinere Zellen, die in ihrem Protoplasmaleibe krystallinische doppelbrechende Körner trugen. Riehl wollte es eingehenderen Untersuchungen überlassen wissen, welche Bedeutung diesen Riesenzellen und Körnerzellen zukommt.

Herr Professor Riehl hatte die ausserordentliche Liebenswürdigkeit, uns seine sämmtlichen Gichtpräparate zu Verfügung zu stellen. Er willigte ein, dass wir unserer Arbeit einige Abbildungen seiner mikroskopischen Bilder wahrer Gichtknoten beifügten. Wir möchten ihm für diese Unterstützung hier unseren herzlichsten Dank sagen.

Greifen wir auf das erste Kapitel zurück und confrontiren wir einen nicht mehr entzündeten artificiellen Biuratheerd mit einem nicht entzündeten Gichttophus, dann finden wir vollkommene Uebereinstimmung der beiden Bilder. Beim artificiellen Heerde ist nun die Bedeutung der Riesenzellen und der Körnerzellen vollständig klar geworden und wir sind deswegen gezwungen anzunehmen, dass die Functionen, die die Riesenzellen und Körnerzellen des artificiellen Heerdes verrichten, auch den Riesenzellen und Körnerzellen der Gichttophi zukommen. Wir kennen keine andere Auslegung, die

1) Riehl, l. s. c.

das Vorkommen solcher Gebilde im Gichtknoten erklärte, als die Phagocytose. Darum halten wir daran fest, dass bei der Rückbildung der wahren Gichtknoten phagocytotische Processe thätig sind. Aber wie beim artificiellen Biuratheerd, so erklären wir auch hier für den Gichtknoten, dass wir kein Recht haben, die phagocytotischen Zellen als den einzigen Factor zu betrachten, der die krystallinischen Deposita der harnsauren Diathese entfernt, sondern halten so lang die Möglichkeit unterstützender chemischer und physikalischer Vorgänge offen, als ein unanfechtbarer Gegenbeweis fehlt.

Als Ergebniss unserer Untersuchungen müssen wir dem wahren Gichtknoten folgenden pathologischen Process zuschreiben:

Das sich in den Geweben ablagernde Natriumbiurat erzeugt kraft seiner chemischen Constitution und der daraus resultiren den für das lebende Gewebe giftigen Eigenschaft eine hochgradige reactive Entzündung des befallenen Gewebes, die sich in einer entzündlichen Infiltration und einer Aufquellung des anschliessenden Gowebes zu erkennen gibt. Es ist unwahrscheinlich. dass der Krystalleinlagerung eine Gewebsnekrose vorausgeht, denn einerseits vermag das Natriumbiurat das Gewebe zur vollständigen Nekrose zu führen, während andererseits Krystallnadeln in anatomisch intactem Gewebe gefunden werden. Bilden sich Gichtknoten zurück, dann sind mit Sicherheit an diesem Vorgange phagocytotische Zellen betheiligt, während wir bis heute noch keinen Anhaltspunkt dafür haben, dass eine einfache physikalische oder chemische Einwirkung von Seiten der Körpersäfte die Krystalle entfernt. Die Reorganisation der gesetzten Defecte erfolgt durch centripetale Wucherung des vom umgebenden Gewebe abstammenden Bindegewebes; gleichzeitig umgibt dieses den Heerd mit einer mehr oder minder derben fibrösen Kapsel, welche schliesslich bei längerem Bestand den Heerd dermaassen einschliesst, dass seine Beziehungen zur Umgebung in hohem Grade verlangsamt und schliesslich ganz aufgehoben werden können.

Erklärung der Tafeln IV—VII.

(Mit Rücksicht auf die Technik der Reproduction sind alle Bilder hier in den gleichen Farben gehalten.)

Tafel IV.

Fig. 1. 3 Stunden alter Biuratheerd: Ausgesprochener Leukocytenafflux. Das als Krystallnadeln injicirte Biurat zeigt Schollenform. (Leitz 3, Ocul. 3.)

Fig. 2. 5 Tage alter Biuratheerd: Mit krystallinischen Körnern beladene Leukocyten, sogenannte Körnerzellen verlassen den Heerd. (Zeiss D, Ocul. 3.)
Fig. 5. 22 Tage alter ausgewaschener artificieller Biuratheerd.
Fig. 6. Körnerzellen von 7 Tage altem Biuratheerd; *a*) unausgewaschen, *b*) ausgewaschen. (Zeiss Oelimm. $^1/_{12}$.)
Fig. 7. Das gleiche im polarisirtem Licht. (Zeiss Oelimm. $^1/_{12}$.)
Fig. 8. Riesenzellen mit Könereinschlüssen; artificieller Biuratheerd vom 12. Tage. (Zeiss Oelimm. $^1/_{12}$) *a*) unausgewaschen, *b*) ausgewaschen.
Fig. 9. Das gleiche in polarisirtem Licht. (Zeiss Oelimm. $^1/_{12}$.)

Tafel V.

Fig. 3. 7 Tage alter Biuratheerd: Körnerzellen in den Lymphspalten der Heerdumgebung. (Leitz 6, Ocul. 3.)
Fig. 4. 12 Tage alter Biuratheerd: Riesenzellenbildung. (Zeiss D, Ocul. 3.)
Fig. 10. 3 Stunden alter Kalkheerd: Mässiger Leukocytenafflux. (Leitz 3, Oc 3.)
Fig. 11. Kalkführende Zellen am Rande des 36 Stunden alten Kalkheerdes. (Leitz 6, Oc. 3.)
Fig. 12. Kalkführende Leukocyten; *a*) unausgewaschen, *b*) ausgewaschen, *c*) im polarisirtem Licht.
Fig. 13. Kalkführende fixe Gewebszellen; *a*) unausgewaschen, *b*) ausgewaschen, *c*) im polarisirten Licht.
Fig. 14. Kalkführende Riesenzellen; *a*) unausgewaschen, *b*) ausgewaschen, *c*) im polarisirten Licht.

Tafel VI.

Fig. 1. Ausgewaschener 15 Tage alter Kalkheerd. (Leitz 3, Oc. 3.)
Fig. 2. 24 Tage alter artificieller Biuratheerd des Menschen. (Zeiss D, Ocul. 3.)

Tafel VII.

Fig. 3. Ausgewaschener alter menschlicher Gichtknoten.
Fig. 4. Unausgewaschener alter menschlicher Gichtknoten mit Riesenzellen. (Leitz 6, Oc. 3.)
Fig. 5. Riesenzelle in einem alten menschlichen Gichtknoten.
Fig. 6. Das gleiche in polarisirtem Licht.

(Figur 3—6 entstammen Präparaten des Herrn Professor Dr. Gustav Riehl, Director der dermatologischen Klinik der Universität Leipzig.)

X.

Die im Verlaufe der Masern auftretenden Ohrenkrankheiten.[1])

Von

Dr. Rudolf Heymann

in Leipzig.

Bis vor etwa 10 Jahren nahm man fast allgemein an, dass Erkrankungen der Ohren bei Masern im Ganzen selten und nur leichterer Natur sind. In den Lehrbüchern der inneren Medicin und der Kinderheilkunde werden dementsprechend die Ohrcomplicationen bei Masern meist nur kurz erwähnt. Nur in Ziemssen's Handbuch (Bd. II, 2 S. 102 und 111) gibt Thomas nach persönlichen Mittheilungen von Wendt eine eingehende, den damaligen Kenntnissen entsprechende Schilderung der Ohraffectionen bei Masern. Obwohl nun seither eine ganze Reihe von Arbeiten, zumeist allerdings in speciell der Ohrenheilkunde gewidmeten Zeitschriften, veröffentlicht worden ist, welche zeigen, dass Erkrankungen der Ohren bei Masern keineswegs selten sind und dass sie für das Befinden und das Leben der Individuen verhängnissvolle Folgen haben können, wird diesen Erkrankungen vielfach noch immer nicht die ihnen zukommende Beachtung geschenkt. Es dürfte daher nicht unzweckmässig sein, die bei Masern vorkommenden Erkrankungen des Ohres nochmals kurz im Zusammenhang zu besprechen. Wir betrachten dabei die verschiedenen Krankheitsformen am besten nach den Abschnitten des Ohres geordnet, welche sie befallen.

Die Otitis externa ist keineswegs, wie Böhn (Gerhardt, Handbuch der Kinderkrankheiten, 1877, II S. 313) sagt, die häufigste Form der Ohrerkrankungen bei Masern, vielmehr sind isolirte Erkrankungen des äusseren Ohres bei Masern verhältnissmässig selten und von geringerer Bedeutung; häufiger werden sie secundär,

1) Die Arbeit war als Beitrag für die Festschrift zur Hundertjahrfeier der medicinischen Klinik zu Leipzig, an der Verfasser von Juni 1885 bis März 1888 Assistent war, bestimmt und rechtzeitig eingeliefert, ist aber durch ein Versehen da nicht zum Abdruck gekommen, was jetzt nachgeholt wird.

im Anschluss an acute oder chronische Mittelohreiterungen, beobachtet. — Da die Auskleidung des Gehörganges einen Theil der äusseren Decke bildet, ist es natürlich, dass sich das Exanthem auch in den Gehörgang erstreckt. Nur selten dürften aber dadurch erheblichere Erscheinungen, wie sie Haug (die Krankheiten des Ohres in ihren Beziehungen zu den Allgemeinerkrankungen, 1893 S. 42) beschreibt, vorkommen, wenigstens habe ich selbst nie solche gesehen und ist mir auch keine weitere derartige Mittheilung in der Literatur bekannt. Nach Haug zeigen sich bei stark ausgesprochenem maculo-papulösen Exanthem linsengrosse, blaurothe Erhabenheiten im Gehörgang, die, wenn mehrere von ihnen confluiren, ein lebhaftes Spannungsgefühl, besonders stark zur Zeit der Eruption, erzeugen. — Nur in wenigen Fällen ist isolirte Otitis externa beschrieben worden. So berichtet Wendt (Arch. f. Ohrenheilk., 1867, III S. 33) über einen Fall von Otitis externa diffusa acuta, die sich bei einem Kinde während des Eruptionsstadiums entwickelt hat, Blau (Deutsch. med. Wochenschr. 1881, VII, 3) über 3 Fälle von Otitis externa suppurativa, von denen einer mit Polypenbildung im äusseren Gehörgang complicirt war, Stetter (Arch. f. Ohrenheilk., 1886, XXIII S. 265) über eine ganze Anzahl von Fällen von Otitis externa aus der Epidemie des Winters 1885/86 und theilt einen Fall von Otitis externa purulenta acuta et myringitis mit heftigen Schmerzen und reichlicher Eiterabsonderung kurz mit. Ich selbst sah 2 Mal bei Kindern nach Masern diffuse Otitis externa mit ziemlich reichlicher Secretion, die das eine Mal auf der Höhe der Krankheit, in dem anderen Falle erst kurz vor Eintritt der Desquamation aufgetreten war und bei geeigneter Behandlung bald zurückging. Auch chronische diffuse Otitis externa ist von Wendt (l. c. S. 35) bei einem 24jährigen Manne beobachtet worden, die der Kranke auf in der Kindheit überstandene Masern zurückführt. Ebenso sah Jacoby (Arch. f. Ohrenheilk. 1873, VI S. 237) bei einem 28jährigen kräftigen Lehrer eine seit 10 Jahren bestehende, im Anschluss an Masern aufgetretene chronische Otorrhoe, complicirt mit einem Polypen in der Tiefe des Gehörgangs, bei vollständig erhaltenem Trommelfell. — Diphtherie des Gehörgangs nach Masern ist 2 Mal beschrieben worden. Einmal sah Gottstein (Arch. f. Ohrenheilk. 1881, XVII S. 22) in der 2. Woche normal verlaufener Masern bei einem 7jährigen Knaben unter neuem Fieber und heftigen Halsschmerzen diphtherische Membranen an der Uvula, dem weichen Gaumen und den Tonsillen auftreten. Gleichzeitig machte sich linksseitige Schwer-

hörigkeit bemerklich. Der linke Gehörgang zeigte sich von festsitzenden croupösen Membranen erfüllt, die sich erst am 3. Tage völlig entfernen liessen. Nun fand sich das Trommelfell perforirt, in der Paukenhöhle Eiter, aber keine Membranen. Nach 5 Wochen erfolgte Heilung. Eine Schwester des Knaben erkrankte gleichzeitig an Scarlatina. — Der 2. Fall ist von Blau mitgetheilt (Berlin. klin. Wochenschr. 1884, XXI, 33): Ein 15jähriges Mädchen bekam im Desquamationsstadium plötzlich heftige Schmerzen im linken Ohr, 2 Tage danach mässiges Fieber und Schwerhörigkeit. Bei der Untersuchung zeigten sich die Gehörgangswände von dicken grauweissen Auflagerungen besetzt. 11 Tage später trat mit Halsschmerzen leichte Diphtheria faucium auf. Erst nach 3 Wochen waren Gehörgang und Trommelfell völlig frei von Membranen. Perforation des Trommelfells war hier nicht nachzuweisen. — Gottstein theilt (l. c. S. 17) auch einen Fall von acuter desquamativer Entzündung des Trommelfelles mit. Ein 4jähriges Mädchen bekam in der 2. Woche der Masern Halsschmerzen und Stechen in beiden Ohren. 14 Tage nach Auftreten der Ohrenschmerzen zeigte sich Schwerhörigkeit. Der Gehörgang war beiderseits mit festsitzenden grauweisslichen Massen ausgefüllt, die ganz den Eindruck einer croupösen Membran machten. Nach 5 Tagen wurden die Membranen durch Spritzen entfernt. Beide Trommelfelle waren perforirt. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die Membranen aus dicht über einander gelagerten Schichten verhornter Epithelien bestanden. — Nur ganz selten kommt es bei in der Ernährung herabgekommenen, anämischen, widerstandslosen Individuen zu einer der Noma der Wangen ähnlichen Gangrän der Ohrmuschel. Solche Fälle sind von Nottingham (Diseases of the ear ref. Schmidt's Jahrb. CXVI S. 257) und Bourdillot (Gaz. des hôp. 1868, 2, citirt bei Haug l. c.) mitgetheilt. Ebenso erwähnt Reimer (citirt in Ziemssen's Handbuch II, 2 S. 102) gangränöse Affectionen der Mundhöhle mit grossen Zerstörungen der Gesichtshaut, selbst eines Theils des Ohrläppchens.

Sind die angeführten Erkrankungen des äusseren Ohres nur zufällige Complicationen des Masernprocesses, so verhält es sich wesentlich anders mit den Erkrankungen des Mittelohrs. Auch von ihnen wurde allerdings bis 1887 ganz allgemein angenommen, dass sie mehr zufällig durch Fortpflanzung von im Nasenrachenraum vorhandenen Katarrhen durch die Tube in das Mittelohr entstehen. Und auch nach dieser Zeit haben noch Viele das Zustandekommen der Masernotitis in dieser Weise erklärt. So ver-

muthet Wagenhäuser (Arch. f. Ohrenheilk. 1889, XXVII S. 167), dass die Ohrenerkrankungen nach Masern in der grössten Mehrzahl der Fälle vom Nasenrachenraum her fortgepflanzte Processe sind. Im Jahre 1887 veröffentlichte nun Tobeitz seine Erfahrungen, die er während der Masernepidemie 1884/85 im Kinderspital in Graz gesammelt hat (Arch. f. Kinderheilk. 1887, VIII S. 334 ff.) Er sah unter 40 Fällen von Masern mit Complicationen, die zur Heilung kamen, 16 Mal Otitis resp. Otorrhoe. Bei 22 Fällen mit letalem Ausgang hat sich ein Ohrenleiden klinisch nur in 7 Fällen gezeigt. In 17 von den 22 Fällen aber wurde die Section gemacht und dabei jedes Mal das Ohr erkrankt gefunden. Von den 5 nicht secirten Fällen hatte 1 Otorrhoe, 1 hochgradige Ohrenschmerzen, so dass nur in 3 von den 22 Fällen eine Mittelohrerkrankung nicht nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen ist. Tobeitz hat auch später noch mehrfach Masernleichen secirt und dabei stets das Mittelohr erkrankt gefunden. Bei den Sectionen fand sich die Paukenhöhle erfüllt mit einer schleimig-eitrigen oder auch jauchigen Masse, die Schleimhaut angeschwollen und geröthet, häufig jedoch bis zum Knochen zerstört. Caries des Felsenbeins war nur bei einem tuberkulösen Mädchen vorhanden. Sogar bei 2 Kindern, die am 1., beziehentlich 3. Tage nach Ausbruch des Exanthems gestorben waren, zeigten sich die Paukenhöhlen schon mit Eiter erfüllt. Diese Beobachtungen haben Tobeitz zu der Ueberzeugung gebracht, „dass bei Masern vor dem Erscheinen des Hautexanthems, ebenso wie der Respirations- und Digestionstract, wie die Conjunctiva, auch die Schleimhaut der Tuba Eustachii und der Paukenhöhle erkrankt und zwar, wie die anderen, selbständig und nicht durch Fortleitung des Katarrhes durch die Tube."

Veranlasst durch die auffallenden und wichtigen Beobachtungen von Tobeitz hat Rudolph (Zeitschrift f. Ohrenheilk. 1896, XXVIII S. 208) während der Masernepidemie Anfang 1889 im Universitätskinderspital zu München die Ohren von Masernkindern untersucht und bei den letal endenden Fällen ist dann von Rudolph oder zumeist von Bezold die Section der Felsenbeine vorgenommen worden. Es wurden dabei alle schwereren Complicationen von Seiten der Ohren absichtlich von der Untersuchung ausgeschlossen. Trotzdem fand sich, abgesehen von einem Ohr, wo schon vor der Erkrankung an Masern fötider Ausfluss vorhanden gewesen und wo durch die chronische Eiterung das ganze Trommelfell zerstört worden war, in den übrigen 17 untersuchten Gehörorganen sämmtlich eine frische Eiterung in den Mittelohrräumen. Die Eiterung war auch

in 5 Fällen, mit 6 untersuchten Schläfenbeinen, vorhanden, bei denen der Tod nur 3—4 Tage nach dem Exanthemausbruch erfolgt war. Auch hier waren, wie bei den beiden in den ersten Tagen nach dem Exanthemausbruch gestorbenen Kindern von Tobeitz, bei intactem Trommelfell die Mittelohrräume von Secret erfüllt. Von besonderer Bedeutung aber für die Auffassung der Entstehung der Mittelohrentzündung bei den Masern ist die Beobachtung von Bezold und Rudolph, dass der obere Theil der knorpligen Tube und der Isthmus tubae stets, auch bei den schon in den ersten Tagen nach der Erkrankung zur Section gekommenen Fällen, frei von Veränderungen war. Das weist mit Bestimmtheit darauf hin, dass die frühere Annahme der Entstehung der Masernotitis durch Fortwandern des Processes durch die Tube vom Nasenrachenraum her falsch ist, dass wir die Masernotitis vielmehr als eine primäre, durch die Maserninfection selbst auf dem Blutweg erzeugte Erkrankung auffassen müssen. Die Schleimhaut in der Paukenhöhle, in dem Antrum und in den Warzenzellen war dabei mehr oder weniger lebhaft injicirt und verdickt, im Ganzen allerdings weniger stark, als sonst bei acuten Otitiden und Schwellung und Injection erstreckten sich nicht gleichmässig über die Schleimhaut, sondern zeigten sich mehr flockig vertheilt. In einem Falle, wo der Tod am 4. Tage nach Ausbruch des Exanthems eingetreten war und wo sich neben croupöser Laryngo-Tracheitis am Ostium pharyngeum tubae eine diphtherische Auflagerung fand, die knorplige Tube aber, abgesehen von 2 kleinen Blutextravasaten in ihrer Mitte, frei von Veränderungen war, sass auf der mässig verdickten Schleimhaut des Promontorium, sowie der stark verdickten Schleimhaut im Antrum ein dünner fibrinöser Belag; unter dem Tegmen antri fand sich ein kleines Blutextravasat und über dem Tegmen war die Dura mater blutig gefärbt und succulent. — In je einem Falle waren am 4. und am 6. Tage nach dem Exanthemausbruch Granulationen auf der im Ganzen nur wenig verdickten Schleimhaut vorhanden. — Nur in einem Falle, der schon mehrere Monate vorher einmal Masern durchgemacht hatte und der jetzt am 6. Tage der erneuten Masernerkrankung gestorben war, fand sich nur etwas zähes, trübes, luftblasenhaltiges Secret im Ostium tympanicum tubae, während das Mittelohr sonst normal war. Das ganz vereinzelt dastehende Freibleiben des Mittelohres in diesem Falle erklärt Bezold mit einer von der früheren Masernerkrankung zurückgebliebenen relativen Immunität der Mittelohrschleimhaut. Abgesehen aber von diesem Falle ist das Mittelohr in allen Fällen, wo bei Masernleichen das

Felsenbein secirt worden ist, erkrankt gefunden worden. So hat Habermann (Schwartze, Handb. d. Ohrenheilk. I S. 261) in 7 Gehörorganen von 4 Masernfällen das Mittelohr stets erkrankt gefunden, ebenso, wie Bezold nach mündlichen Mittheilungen von Siebenmann berichtet, Siebenmann bei 4 und Siebenmann's Assistent Morf bei 2 weiteren Schläfenbeinsectionen. Ich selbst habe, als ich vor 3 Jahren zu anderen Zwecken mehrfach Schläfenbeine herausnahm, bei einem Masernkind beiderseits die Mittelohrräume bei unperforirtem Trommelfell von Eiter erfüllt gefunden.

Pathologisch-anatomisch scheint also die Mittelohrentzündung eine regelmässige Begleiterscheinung darzustellen, klinisch tritt sie dagegen ungleich seltener in Erscheinung. Nach den von verschiedenen Ohrenärzten vorgenommenen statistischen Untersuchungen (Bürkner, Archiv f. Ohrenheilk. 1884. XX. S. 85) waren Masern bei 0,1 bis 3,2 % sämmtlicher Ohrenkranker die Ursache des Ohrenleidens und bei eitrigen Mittelohrentzündungen in 2,6 – 8,5 % der Fälle. Diese Zahlen geben aber nur ganz ungenügende Anhaltspunkte für die Häufigkeit der klinisch in die Erscheinung tretenden Ohrcomplicationen, da ja Masernfälle nicht so selten überhaupt nicht ärztlich behandelt werden und von den ärztlich behandelten wieder nur ein Theil der mit schweren Ohrerscheinungen verbundenen Fälle zur Kenntniss der Ohrenärzte kommt.

Tobeitz fand, wie oben erwähnt, unter 40 Fällen von Masern mit Complicationen, die zur Heilung kamen, 16 Mal Otitis, resp. Otorrhoe und fügt hinzu, dass die Zahl sicher grösser sein würde wenn bei jedem Kind, auch ohne dass subjective Symptome auf das Ohr hinweisen, Spiegeluntersuchung vorgenommen würde. Rudolph, der seine Untersuchungen bald nicht nur auf die Kranken, die deutliche Ohrsymptome zeigten, sondern auf alle Kranke der Masernabtheilung ausdehnte, fand fast bei allen mehr oder weniger deutliche Zeichen von Trommelfellveränderung.

Zumeist tritt die Mittelohrerkrankung bei Masern in Form des acuten Katarrhs auf, das heisst als eine Entzündung, bei der es nicht zum Durchbruch des Trommelfelles kommt. Dabei können Veränderungen am Trommelfell gänzlich fehlen. Meist aber findet sich das Trommelfell mehr oder weniger verändert. Es erscheint dunkler, mehr blaugrau, oder röthlichgrau gefärbt in Folge des Durchscheinens der stark injicirten Schleimhautschicht. Die Cutisschicht kann dabei unverändert sein, dann hat die Membran ihren normalen Glanz, processus brevis und Hammergriff sind deutlich sichtbar. Betheiligt sich die Cutisschicht, so verliert das Trommel-

fell seinen Glanz, der Reflex verschwindet, die Oberfläche wird mehr oder weniger faltig und die characteristischen Theile verschwinden Die Fältelung scheint nach Bezold (München. med. Wochenschr. 1896. XLIII. 10 u. 11) der für Masernotitis characteristische Befund. Die geschilderten Veränderungen entwickeln sich, wie die Beobachtungen von Tobeitz und Rudolph zeigen, meist ohne dass subjective Beschwerden auf eine Erkrankung der Ohren hinweisen, mitunter aber deuten geringere oder heftigere Ohrenschmerzen und manchmal auch erneutes Fieber eine Ohrenerkrankung an. Treten solche Ohrsymptome auf, so äussern sie sich zumeist im Desquamationsstadium, sie können aber auch schon vor Auftreten des Exanthems erscheinen, wie folgender Fall lehrt, den ich letztes Frühjahr beobachtete:

Ein 5jähriger Knabe, bei dem schon längere Zeit der offene Mund aufgefallen ist, hat seit einigen Tagen etwas Husten und Schnupfen. Am Abend vor der Untersuchung bekam er linksseitige heftige Ohrenschmerzen und Fieber. Ich fand ziemlich ausgedehnte adenoide Vegetationen, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Conjunctivitis, beide Trommelfelle eingezogen, links den hinteren oberen Quadranten stark vorgewölbt und injicirt, rechts das Trommelfell dunkler gefärbt und von mattem Glanz. Ich machte links die Paracentese, wonach eitriger Ausfluss eintrat. In den nächsten Tagen waren die Schmerzen verschwunden und die Temperatur nur noch Abends leicht gesteigert. Nach 6 Tagen kam erneut hohes Fieber und am 7. Tage nach Auftreten der Ohrenschmerzen Masernexanthem. — Ein jüngerer Bruder des Knaben erkrankte 8 Tage später gleichfalls an Masern. Bei ihm waren keinerlei Ohrsymptome vorhanden, bei der Untersuchung zeigten aber die matten Trommelfelle die oben beschriebene Fältelung.

Der Verlauf der Erkrankung ist in der Mehrzahl der Fälle ein milder. Durch Resorption des Eiters von den Wandungen des Mittelohres, beziehentlich durch Abfluss des Eiters durch die unveränderte Tube kommt es im Verlaufe von 2—6 Wochen oder mehr zur Heilung mit völliger restitutio ad integrum. Diesen milden Verlauf erklärt Bezold (Zeitschr. f. Ohrenheilk. 1896. XXVIII. S. 247) durch eine Herabsetzung der Reactionsfähigkeit des Organismus auf der Höhe der Allgemeinerkrankung. Zum Beweis für seine Auffassung führt er, neben dem protrahirten Verlauf der Masernotitis, einen Fall an, in dem etwa 14 Tage nach Ausbruch der Masern wegen Otitis media parulenta acuta mit subperiostalem Abscess das Antrum mastoideum aufgemeisselt wurde und wo die

sonst regelmässig auftretende Reaction (Gefässinjection und Granulationsbildung) über 3 Wochen ausblieb.

Wie nach überstandenen einfachen acuten Mittelohrkatarrhen noch eine Zeit lang eine grosse Neigung zu Recidiven vorhanden ist, so sehen wir auch nach solchen acuten Masernotitiden bei vorhandenen ungünstigen Verhältnissen, wie adenoiden Vegetationen, chronischen Nasen-Rachenkatarrhen, ungünstigen hygienischen Verhältnissen, nach Rückbildung des Katarrhs nicht selten wiederholte Recidive auftreten, die allmählich immer erheblichere anatomische Veränderungen zurücklassen und so zu einem chronischen Mittelohrkatarrh mit mehr oder weniger beträchtlicher Functionsstörung führen, oder der acute Katarrh bildet sich überhaupt nicht zurück, sondern geht gleich in die chronische Form über.

Zwischen dem acuten Mittelohrkatarrh und der acuten Mittelohreiterung besteht bekanntlich kein wesentlicher Unterschied, sondern nur ein Unterschied der Intensität. Beide werden durch dieselben Mikroorganismen hervorgerufen und der Unterschied im klinischen Bilde entsteht zunächst nur dadurch, dass sich das eine Mal der Process hinter intactem Trommelfell abspielt, während das anderemal das Trommelfell früher oder später durchbrochen wird. Auch bei den secirten Fällen von Masernotitis mit unperforirtem Trommelfell haben sich die gleichen pyogenen Mikroorganismen im Mittelohreiter gefunden, die sich bei der perforativen Mittelohrentzündung finden. Somit kann es nicht Wunder nehmen, dass auch bei den Masern in einer Reihe von Fällen anstatt des acuten Mittelohrkatarrhs eine acute Mittelohreiterung auftritt. Warum die Entzündung manchmal einen milderen, manchmal einen heftigeren Verlauf nimmt, das hängt vielleicht zum Theil mit der Intensität der Infection, in der Hauptsache aber wohl mit anatomischen Verhältnissen zusammen. Bei Kindern, bei denen, wie in dem oben von mir mitgetheilten Falle, schon vor der Masernerkrankung vorhandene adenoide Vegetationen oder chronische Nasenrachenkatarrhe die Durchgängigkeit der Tube verändert haben, ist der Secretabfluss durch die Tube erschwert und wird daher der Process im Allgemeinen schwerer verlaufen, als bei gut durchgängiger Tube. Im Ganzen ist aber, wie schon erwähnt, die Reaction der Mittelohrschleimhaut bei der Masernerkrankung eine geringe, weshalb es nur verhältnissmässig selten zu spontanem Durchbruch des Trommelfells kommt. Trotzdem ist die acute Mittelohreiterung diejenige von den verschiedenen Mittelohrerkrankungen bei Masern, die, wie

das auch aus der früher citirten Statistik Bürkner's hervorgeht. der Ohrenarzt am häufigsten zu sehen bekommt. — Auch die acute Mittelohreiterung kann — und bei den Fällen von Tobeitz war das sogar das häufigste — ohne alle Symptome ganz plötzlich eintreten. In der Mehrzahl der Fälle aber, die ich zu sehen Gelegenheit hatte und ebenso in der Mehrzahl der Fälle, über die in der Literatur berichtet ist, gingen der Perforation mehr oder weniger heftige Schmerzen, oft auch Fieber und Störung des Allgemeinbefindens voraus. Das Trommelfell zeigt hier dieselben Veränderungen, wie auch sonst bei der acuten Mittelohreiterung und entzündliche Infiltration, Vorwölbung des ganzen Trommelfells, ode einzelner Abschnitte. Was die Zeit des Auftretens der Mittelohreiterung betrifft, so ist dasselbe meist erst während des Desquamationsstadiums beobachtet worden. Vielleicht hängt das damit zusammen, dass zu der Zeit die von Bezold für die Höhe der Allgemeinerkrankung angenommene Herabsetzung der Reactionsfähigkeit des Organismus mit dem Rückgang der Allgemeinerkrankung wieder nachlässt und nun die bisher schleichende Entzündung einen schweren Character annimmt. In einer Reihe von Fällen aber, wie in dem ersten Falle von Bolt (Arch. f. Ohrenheilk. 1891. XXXII. S. 26) und dem 3. Falle von Haug (Arch. f. Ohrenheilk. 1892. XXXIII. S. 180), trat die Ohreiterung schon vor Ausbruch des Exanthems auf. Mitunter bricht sie endlich auch auf der Höhe der Erkrankung hervor, so in einem Falle, den ich im Winter 1897/98 sah, wo das Kind gleichzeitig mit dem Auftreten des Exanthems heftige Ohrenschmerzen und am 2. Tag Ohreiterung bekam.

Bei zweckmässiger Behandlung, die vor Allem für freien Abfluss des Exsudates zu sorgen hat, kann auch hier vollständige Heilung eintreten. Unter ungünstigen Verhältnissen kann sich der Verlauf aber auch anders gestalten. Es kann die Eiterung zwar ausheilen, aber eine Proforation zurückbleiben, oder Veränderungen, welche die Function des Organes stören. Noch ungünstiger ist es, wenn es zu rasch um sich greifenden Zerstörungen und dadurch bedingten schweren Folgezuständen kommt. Solche Fälle sind beschrieben von Tobeitz (l. c.), der bei einem tuberkulösen Mädchen 3 Monate nach dem Beginn einer durch Masern herbeigeführten Mittelohreiterung ausgedehnte Caries des Warzenfortsatzes sah. Hessler (Arch. f. Ohrenheilk. 1889. XXVIII. S. 13), der bei einem Mädchen nach 4 Wochen bestehender Eiterung nach Masern bis an die Dura reichende und diese in Zehnpfennigstückgrösse freilegende Caries des Warzenfortsatzes fand. Wagenhäuser (l. c.)

sah bei einem Knaben, der im Desquamationsstadium schweren Larynxcroup bekam, beiderseitige Mittelohreiterung auftreten, die rechts sehr profus und übelriechend wurde und in Zeit von 8 Tagen zu fast völliger Zerstörung des Trommelfells und zu einem periostitischen Abscess am Warzenfortsatz führte. Nach Eröffnung des Abscesses heilte die Affection am Warzenfortsatz aus und nach 2 Monaten hörte die Eiterung auf, Perforation und hochgradige Schwerhörigkeit blieben bestehen. Bolt (l. c.) berichtet über 3 Fälle von acuter Caries des Warzenfortsatzes nach Masern, in deren einem nach 2 Monate dauernder Eiterung die Wand des Sinus transversus zerstört war. Haug (Arch. für Ohrenheilk. 1892. XXXIII. S. 172 ff.) theilt 4 Krankengeschichten von acuter Caries des Processus mastoideus nach Masern mit. Im 3. Fall war nach 27 Tage bestehender Eiterung ziemlich ausgedehnter epiduraler Abscess vorhanden. In allen diesen Fällen, mit Ausnahme des Falles von Tobeitz, wurde durch breite Aufmeisselung Heilung herbeigeführt, trotzdem mahnen sie, durch rechtzeitige, sorgfältige Behandlung der Masernotitis möglichst dem Auftreten so schwerer Folgezustände vorzubeugen. Dass der Verlauf auch ein ungünstiger sein kann, zeigt z. B. der Fall von Hessler (Arch. f. Ohrenheilk. 1895. XXXVIII. S. 28), wo bei einem Kind, das $^1/_4$ Jahr zuvor nach Masern Ohreneiterung bekommen hatte, sich bei der Section Caries necrotica des Warzenfortsatzes, eitrige Thrombose des Sinus petrosus superior et inferior und des Sinus transversus, mehrere metastatische Abscesse in den Lungen, Pyopneumothorax, Tuberkulose der Bronchial- und Mesenterialdrüsen und Miliartuberkulose von Leber und Milz fand — oder der Fall von Körner (Zeitschr. für Ohrenheilk. 1897. XXX. S. 231), wo der Knabe ca. 5 Wochen nach Erkrankung an Masern und 3 Wochen nach Auftritt der Ohrenentzündung an jauchiger Eiterung aus beiden Schläfenbeinen und schwerer Pyämie mit multiplen jauchig-eitrigen Gelenkmetastasen zu Grunde ging.

Wird die acute Mittelohreiterung nicht rechtzeitig und nicht genügend sorgfältig behandelt, so kommt es, wenn die oben besprochenen, sich rasch entwickelnden schweren Veränderungen ausbleiben, leicht zur Bildung von Veränderungen (Granulationen, Verwachsungen u. a.), die eine Ausheilung der Eiterung verhindern und den Uebergang der Eiterung in das chronische Stadium bewirken. Eine solche chronische Eiterung kann in vielen Fällen Jahre und Jahrzehnte lang bestehen, ohne dass das Individuum dadurch erheblicher geschädigt wird. Sich darauf zu verlassen, wäre aber

ein grosser Fehler, denn oft entwickeln sich, wenn die chronische Eiterung sich selbst überlassen bleibt, früher oder später schwere Folgezustände, Caries der Gehörknöchelchen oder der Wandungen. Cholesteatombildungen, subperiostale oder subdurale Abscesse, Sinusthrombose, Pyämie, Hirnabscesse, wofür die Casuistik, besonders die Berichte von Schwartze und seinen verschiedenen Assistenten aus der Ohrenklinik in Halle auch eine Menge Beispiele bringen. bei denen die Eiterung auf Masern zurückzuführen ist.

Endlich kann auch das Labyrinth im Anschluss an Masern erkranken. Eine Labyrinthaffection kann auf doppelte Weise entstehen. Es kann erstens die Entzündung vom Mittelohr durch das runde Fenster in das Labyrinth fortschreiten und dann zur Zerstörung des Labyrinthes führen. Einen solchen Fall hat Holger Mygind anatomisch genau untersucht und beschrieben (Zeitschr. f. Ohrenheilk. 1892. XXII. S. 196). Ein Beispiel für die andere Art der Entstehung der Labyrinthaffection, Eindringen der zur Zerstörung des Labyrinthes führenden Mikroorganismen auf dem Blutwege, beschreibt Moos (Zeitschr. f. Ohrenheilk. 1888. XVIII. S. 97 ff.). Nach seiner Darstellung ertödten die in das Labyrinth eingewanderten Mikroorganismen entweder die Gewebe in dem Einwanderungsterritorium, besonders die Nervensubstanz direct, oder sie bewirken indirect Nekrose, indem sie durch mykotische Endothelverfettung zu ausgedehnten Gefässthrombosen führen, welche weiterhin die verschiedenartigsten Ernährungsstörungen, besonders auch sehr bemerkenswerthe Veränderungen im Bereiche des Ductus cochlearis, hervorrufen. Durch Gefässnekrose kommt es ferner zu Blutungen, besonders auch im Stamm des Acusticus, die an sich schon Taubheit erzeugen können. Schliesslich erzeugen die Mikroorganismen rein mechanisch eine Gerinnung der Endolymphe. Durch Bindegewebe oder durch Knochengewebe können die Canäle weiterhin ganz obliterirt werden.

Zum Glück sind Labyrinthaffectionen im Gefolge der Masern verhältnissmässig selten, wo sie aber eintreten, führen sie zu vollständigem Verlust des Gehörs. Dieser kann sich ziemlich plötzlich und ohne dass sonst Erscheinungen auf eine Ohrenkrankheit hindeuten, einstellen, mitunter sind aber, wie die 2 von Moos (l. c. S. 140) mitgetheilten Fälle zeigen, gleichzeitig Schwindel und taumelnder Gang vorhanden.

Rohrer (Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. 1884. XIV) verdanken wir die Kenntniss eines eigenthümlichen, jedenfalls nicht auf Labyrinthaffection, sondern wohl auf eine centrale Erkrank-

ung zurückzuführenden Falles von vorübergehender Taubheit nach Masern:

Ein 12jähriges Mädchen wird am 8. Tage nach Ausbruch von im übrigen normal verlaufenen Masern plötzlich auf beiden Ohren für alle Tonquellen, auch in der Knochenleitung, vollständig taub. Bis auf geringe Tubenschwellung völlig negativer Befund. Taubheit hält 25 Tage an, dann kommt das Hörvermögen nach 2tägigem Kopfschmerz, eigenthümlichen Sehstörungen und psychischen und nervösen Zufällen wieder.

Da die Masern häufig Kinder befallen, die überhaupt noch nicht sprechen können, oder es noch nicht lange gelernt haben, so geht, wenn solche Labyrinthaffectionen das Gehör vernichten, meist auch die Sprache verloren, die Kinder werden taubstumm, ein trauriger Folgezustand, der auch schon eintreten kann, wenn chronische Mittelohreiterung bei Kindern in den ersten Lebensjahren zu hochgradiger Verminderung des Gehörs führt.

Aus den mitgetheilten Thatsachen ergibt sich, dass Ohrenerkrankungen bei Masern eine regelmässige Begleiterscheinung bilden, dass sie unter ungünstigen Verhältnissen und bei ungenügender Behandlung schwere Folgen für die Entwicklung und selbst für das Leben des Individuums nicht nur herbeiführen können, sondern in der That oft genug herbeiführen, dass sich aber solche schwere Folgen in der grossen Mehrzahl der Fälle durch rechtzeitige sachgemässe Behandlung verhüten lassen, es ergibt sich also daraus die dringende Mahnung, dem Gehörorgan bei Masern gebührende Beachtung zu schenken.

XI.

Ein Beitrag zur Filixvergiftung.

Aus der medicin. Klinik des Prof. R. v. Jaksch.

Von

Dr. Karl Walko,

Assistent.

Die Frage der ungleichartigen Giftwirkung des allgemein als Anthelminticum angewendeten Extractum filicis maris aethereum hat bisher nicht allein eine erhöhte toxicologische, sondern auch eine forensische Bedeutung [1]) gewonnen, aber trotz aller Vorsichtsmaassregeln, Berücksichtigung individueller Disposition etc., haben sich die Mittheilungen über leichtere und schwerere Fälle von Intoxicationen nur noch gemehrt. Es klingt ganz paradox, wenn in einem Falle nach 40 gr Filixextract alle Nebenerscheinungen ausbleiben, in einem anderen nach 4,5 gr der Exitus eintritt. In Anbetracht dieser grossen Differenzen, der Misserfolge nach relativ hohen Dosen einerseits und der so häufigen, gewissermaassen zufälligen Intoxicationen nach weit geringeren Gaben andererseits, ist es gerechtfertigt, an den mit dem Alter, der Species und dem Standorte der Droge einhergehenden wechselnden und veränderlichen Gehalt an wirksamen Substanzen zu denken und für das ungleichmässige Auftreten der Vergiftungserscheinungen verantwortlich zu machen, wiewohl nachgewiesenermaassen oft ganz alte Präparate ihre Wirksamkeit noch keineswegs verloren haben.

So hat Böhm [2]) gefunden, dass die wirksamen Substanzen des im Capland einheimischen Farrenkrautes, Aspidium athamanticum, wie die „wirksame Pannasäure", resp. nach den Untersuchungen Heffter's [3]) das Flavopannin, Albopannin und Pannol die grösste Aehnlichkeit mit den Bestandtheilen des Aspidium filix mas zeigen,

1) Paltauf, Prager med. Wochenschrift **17**, 44, 57. 1892.

2) Boehm, Archiv für exper. Pathologie u. Pharm. **35**, 1. 1895.

3) Heffter, ibidem **38**, 458. 1897.

dieselben aber quantitativ um ein Erhebliches übertreffen. Ueber die mit dem Standorte zusammenhängenden Schwankungen der Giftwirkung ist von Kobert), Carlblom), Rulle), Kruse), Beranger-Féraud) u. A. aufmerksam gemacht worden.

Da bei den in Oesterreich und Deutschland officinellen Präparaten jetzt nur die gleichartige Droge verwendet und jährlich erneuert wird, muss man noch andere Momente zur Erklärung der gelegentlichen Ursache der Intoxication herbeiziehen: die Disposition, die Idiosynkrasie und schliesslich die durch das vorausgehende Fasten bedingten günstigeren Resorptionsverhältnisse von Seite des Magendarmcanales, weniger die Beschaffenheit des gleichzeitig verabreichten Abführmittels wie z. B. das Ol. ricini, in welchem die toxischen Substanzen besser gelöst werden. Wenn die Widerstandskraft des Organismus durch andere Krankheiten geschwächt ist, wie bei schwerer Anämie in Folge von Ankylostomiasis (Leichtenstern[1]), Tuberkulose (v. Hofmann[2]), Lues (Paltauf[3]), verminderte Peristaltik, Adhäsionen im Abdomen (Eich[4], Ermann[5]) etc., kann die Giftwirkung selbstverständlich weit eher zur Geltung kommen. Dass aber auch die letzteren Momente keine hinreichende Aufklärung über die ungleichmässige Wirkung zu bringen vermögen, beweist folgendes von mir beobachtetes Beispiel: An der Klinik wurden gleichzeitig 2 Fälle mit Extr. filic. mar. aeth. und nachfolgender Verabreichung von circa einem halben Liter Bitterwasser behandelt, von welchen bei dem ersteren, einem kräftigen gesunden Mädchen wegen einer Tänie nach Darreichung von 5 gr, trotzdem sie alsbald fast das ganze gereichte Medicament erbrach, schwerste Intoxication auftrat, während bei dem zweiten Falle, einem Manne mit hochgradigster Anämie (Blutbefund: 1 Million rothe Blutkörperchen in 1 cmm und 25% Hämoglobin nach Fleischl) und allgemeinem Kräfteverfall wegen Verdachtes auf Ankylostomiasis 10 gr des Extractes verabreicht wurden, ohne dass sich die geringsten schädlichen Nebenwirkungen gezeigt hätten. Im Gegentheil trat bei letzterem von da ab eine auffallende, anhaltende Besserung ein, obschon keine Parasiten nachgewiesen werden konnten.

Da bei ersterer Patientin bereits früher zweimal die Bandwurmcur in ganz gleicher Weise, nur mit darauffolgender Dar-

1) Leichtenstern, Handbnch d. Therapie v. Penzoldt-Stintzing 4, 579. 1898.
2) v. Hofmann, Wiener klin. Wochenschrift 3, 493. 1890.
3) Paltauf, l. c.
4) Eich, Deutsche med. Wochenschrift 17, 966. 1891.
5) Ermann bei Paltauf, l. c.

reichung von Ol. Ricini als Laxans ohne Vergiftungssymptome durchgeführt wurde, ist es umso merkwürdiger, dass jetzt, beim dritten Male, derartige schwere Intoxicationserscheinungen aufgetreten sind, und wir müssen in solchen Fällen doch wohl eine bereits bestehende oder sich erst später entwickelnde Idiosynkrasie gegen dieses Mittel oder noch andere, später zu erörternde Momente als die Ursache bezeichnen.

Ebensowenig, wie die Dosis als toxische oder letale in Wirksamkeit tritt, scheinen auch die Vergiftungssymptome zu sein. In der Mehrzahl der Fälle prävaliren die Störungen des Magendarmcanales, während in anderen die Erscheinungen von Seite des Centralnervensystemes, und zwar theils Reiz-, theils Lähmungserscheinungen in den Vordergrund treten.

Es sei nun in Folgendem kurz die Krankengeschichte des oben erwähnten Falles mitgetheilt.

Das Vergiftungsbild bot in seinem Symptomencomplex fast sämmtliche bisher beobachtete Erscheinungen vereint dar, die für das Extractum filicis maris aethereum als characteristisch gelten können.[1]) Es ist allerdings nicht in Abrede zu stellen, dass ähnliche Symptome auch durch die Granatwurzelrinde verursacht werden können, doch ist dies aus später zu erörternden Gründen als ganz unwahrscheinlich zu bezeichnen.

A. R., ein 32jähriges, kräftiges und früher stets gesundes Mädchen litt seit 3 Jahren an der Folgeerscheinungen eines Bandwurmes. Behufs dessen Abtreibung die Patientin, wie oben bereits erwähnt wurde, 2 Mal in ärztlicher Behandlung stand, ohne dass letztere einen Erfolg gehabt hätte. Da sie beständig Bandwurmglieder in ihrem Stuhle bemerkte, kam sie an die Klinik, wo das Vorhandensein einer Taenia mediocanellata festgestellt wurde. In Folge des bestehenden Unwohlseins und der Appetitlosigkeit hatte die Kranke seit einem Tage fast nichts gegessen, wozu noch ein Tag des Fastens, der Vorbereitungscur, kam, während dessen das Medicament, ein Macerationsdecoct von 50 gr Cort. punic. Granat. und 5 gr Extr. filic. mar. aether. fertiggestellt wurde. Die Patientin trank dasselbe auf 1 Mal aus. Bereits wenige Minuten nach Einnahme des Mittels stellten sich Speichelfluss, Hypersecretion aus Nase und Thränendrüsen, Schwindelgefühl, ferner Nebelsehen ein, welches sich bis zur vollständigen Amaurose steigerte und nach einer Viertelstunde wieder verschwand. Nach etwa einer halben Stunde trat heftiges Erbrechen von grünlichbraunen Flüssigkeitsmassen ein, mit welchen fast das ganze Medicament wieder nach aussen befördert wurde. Zwei Stunden darauf traten neuerdings starker Thränen- und Speichelfluss, Schwindel

1) Siehe R. v. Jaksch, Die Vergiftungen. Specielle Pathologie und Therap. I, 364. Hölder, Wien. 1897.

und kurzdauernde Blindheit auf. Dazu gesellten sich intensive Schmerzen im Hypogastrium, weiter zuerst Würgbewegungen, dann Schlingkrämpfe, indem, wie die Patientin nachträglich angab, sich ihr der Hals plötzlich zuschnürte und die Zunge nach rückwärts gezogen wurde, dass sie weder athmen noch sprechen konnte. Gleichzeitig begann sie am ganzen Körper zu zittern, es traten tonische Streckkrämpfe zuerst in der rechten, dann in der linken unteren Extremität, dann in den Armen auf, die Hände in Klauenstellung waren maximal nach auswärts rotirt. Die Augen zeigten eine gleichzeitige Deviation nach aussen und oben, die Zähne, fest aufeinander gepresst, knirschten laut. Während dessen wurde die Athmung immer beschleunigter, oberflächlicher, die Dyspnoe und Cyanose wuchsen ganz bedeutend; zeitweilig erfolgte lauter Singultus. Ebenso zeigte die Herzaction eine starke Zunahme ihrer Frequenz, der Unterschied zwischen erstem und zweitem Herzton war vollständig aufgehoben, der Puls wurde fliegend, immer schwächer, bis endlich vollständige Pulslosigkeit eintrat. Die Krampferscheinungen gingen nach etwa 10 Minuten zurück, wonach sich ein Lähmungsstadium anschloss. Die Kranke fühlte sich nach ihrer späteren Aussage bis an den Hals wie todt; die Extremitäten waren vollständig schlaff, die Pupillen mydriatisch, auf Lichteinfall nicht reagirend, die Temperatur der Haut, besonders der Extremitäten ausserordentlich herabgesetzt; während der ganzen Zeit Thränen- und Speichelfluss. Die letzteren sich fast gleichzeitig entwickelnden Erscheinungen ergaben das Bild eines schweren Collapses, der etwa eine Viertelstunde dauerte und nach Eingabe von schwarzem Kaffee, Kampferinjectionen und Anwendung äusserer Hautreize allmählich wieder vorüberging. Die Kranke, deren Sensorium nur gegen Ende des Anfalles benommen war, erholte sich rasch wieder, sprach mit ihrer Umgebung, als sich plötzlich nach 3 Stunden der Anfall erneuerte. Derselbe begann wieder mit Thränen- und Speichelfluss, Zittern in den Händen, worauf sich in gleicher Weise wie das erste Mal Singultus, Würgbewegungen, Schlingkrämpfe, Trismus, Deviation der Augen, tonische Streckkrämpfe in den Extremitäten, sowie deutlicher Opisthotonus einstellten. Auch jetzt entwickelte sich das Bild der hochgradigsten Dyspnoe und Cyanose sehr rasch, in deren weiteren Verlauf Athmungspausen auftraten, die über eine Viertelminute währten und wobei die Kranke dunkelblau im Gesicht wurde. Auf energische äussere Reize erfolgten stossweise, mit Aufschreien verbundene tiefe Inspirationen, die Athmung wurde dann aber wieder oberflächlicher, unterbrochen von kurzdauernden Stillständen. Der Puls war frequent (124), sehr klein. Nach dem Aufhören der Krämpfe konnte sich die Patientin nicht im Geringsten bewegen, auch jetzt stellte sich ein deutliches Lähmungsstadium ein, wobei sich Puls und Athmung etwas besserten. Die Sehnenreflexe waren während des Anfalles und nach demselben bedeutend gesteigert, die Pupillen maximal dilatirt, starr. Die Prüfung der Sensibilität bei erhaltenem Bewusstsein ergab eine starke Herabsetzung der Empfindung für Nadelstiche und Pinselberührungen. Die Kranke erholte sich rasch, ohne dass weitere Anfälle nachgefolgt wären. Nach 12 Stunden erfolgte der Abgang der Tänie mit dem Kopfe.

Die Untersuchung des Harnes ergab keine auffallende Aenderung seiner Farbe und des Geruches, kein Eiweiss, dagegen einen

Fehling'sche Lösung und Nylander'sche Flüssigkeit im geringen Grad reducirenden Körper und reichlich Indican. Die Polarisation zeigte eine Linksdrehung von 0,17°.

Angesichts dieser Erscheinungen ist es vor Allem fraglich, ob es sich in diesem Falle um eine isolirte Giftwirkung des Filixextractes, oder um eine combinirte sowohl des letzteren, als auch der in der Cortex Granati enthaltenen Peletierinalkaloide handelt, was bei der relativ weit höheren Giftigkeit des Filixextractes, ferner in Anbetracht des Umstandes, dass die Pelletierinalkaloide in Form von gerbsauren Salzen, also als schwer lösliche und resorbirbare Verbindungen vorhanden sind, weniger Wahrscheinlichkeit gewinnt. Andererseits bestätigt der Vergleich mit anderen Fällen (Paltauf) und die Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der experimentellen Beobachtungen die erstgenannte Anschauung.

Auffallend war hier das rasche Auftreten der Hypersecretion der Thränen- und Speicheldrüsen, sowie der Sehstörung, welche Erscheinungen ich im ersten Moment als reflectorische auffasste, einerseits durch Reizung der sensiblen Vagusfasern des Magens, andererseits als vorübergehende anämische Amaurose in Folge plötzlicher durch Reflexwirkung erfolgender Erschlaffung der Darmgefässe und secundäre Gehirnanämie bedingt. Ihr gleichzeitiges Auftreten, die Wiederholung dieses Vorganges bei den zwei Anfällen neben den anderen geschilderten Symptomen machte es mir jedoch klar, dass es sich hier um einen vom Gehirn ausgehenden Impuls handelte, der nicht allein zur Reizung des Speichelcentrums, sondern auch zur Entstehung der amblyopischen Amaurose führte. Nach den Untersuchungen von Katayama und Okamoto[1]) erfolgt diese Intoxicationsamblyopie nach Filixextract nicht allein vorübergehend bei grossen Dosen, sondern es können auch kleinere Gaben bleibende Amaurose zur Folge haben. Diese Amblyopie tritt beim Menschen in 32,5% aller Filixvergiftungen auf und ist nach den experimentellen Forschungen dieser Autoren als periphere zu betrachten. In den zahlreichen mit Sehstörungen einhergehenden Fällen schwankte der ophthalmoskopische Befund zwischen völlig normalem Augenhintergrund, leichter Anämie der Retina und Papille bis zur ausgesprochenen Opticusatrophie. In der Mehrzahl der Fälle betheiligten sich auch die Pupillen an dem Vergiftungsbild, doch ist ihr Verhalten ausser einer constanten Reactionslosig-

1) Katayama und Okamoto, Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin 8, 148. 1894. Suppl.

keit kein einheitliches und zwar besteht meist Mydriasis, seltener Myosis. Die Ursache ist nach van Aubel[1]) auf den Einfluss des Filixextractes nicht allein auf das Rückenmark, sondern auch auf den Sympathicus und die Vasomotoren zurückzuführen, wodurch die Pupillenerweiterung und die Contraction der Retinalgefässe hervorgerufen wird.

Die Wirkung auf die vasomotorischen Nerven findet offenbar auch in den rasch auftretenden profusen Schweissausbrüchen ihren Ausdruck.

Fast in allen schweren und letal endigenden Fällen traten weitere Symptome des Centralnervensystems auf wie Kopfschmerz, Zittern, Schwindel, allgemeines Schwächegefühl, taumelnder Gang, epileptiforme und tetanieartige Krampfanfälle (Bamberger[2])), tonische Krämpfe vom einfachen Trismus bis zum allgemeinen Reflextetanus mit Opisthotonus (Eich), Benommenheit des Sensoriums, soporöse Zustände, Delirien. In den schwersten Fällen kommt es entweder nur zu tetanischen, allgemeinen oder partiellen Krämpfen und es erfolgt dann der Exitus (Quirll[3]), Eich, v. Hofmann, Freyer[4])) oder es schliesst sich an diese Reizerscheinungen ein Lähmungsstadium an, ein Verhalten, welches fast allen Reizgiften der motorischen Centren eigen ist.

Dass auch das Zwerchfell an den Krampferscheinungen theilnimmt, beweisen die Angaben Freyer's und Schlier's[5]), welche continuirliches Schluchzen und Aufstossen erwähnen und auch in unserem Falle sind die krampfhaften Zwerchfellbewegungen deutlich durch Singultus, Schluchzen und die inspiratorischen Athmungsstillstände ersichtlich.

Die Dyspnoë scheint, nach dem Thierexperiment zu schliessen, auch durch directe Einwirkung auf das Athemcentrum bedingt zu sein, nach hohen Dosen gingen die Kaninchen sämmtlich an Respirationslähmung zu Grunde.

Betreffs der Erscheinungen am Herzen ist es wahrscheinlich, eine selbständige Muskelwirkung anzunehmen, die einzelne im Extr. filicis enthaltene Substanzen nach den experimentellen Untersuchungen auszuüben im Stande sind.

---

1) van Aubel, Virchow's Archiv I, 376. 1895.
2) Bamberger, s. Paltauf, l. c.
3) Quirll, Inauguraldissertation. Berlin 1888.
4) Freyer, Therapeutische Monatshefte 90, 138. 1889.
5) Schlier, ibid. 1890.

Von sonstigen Symptomen wurden noch Icterus (Grawitz[1]) und das gelegentliche Auftreten von Eiweiss (Menche und Parona[2]), Bamberger u. A.) und einer reducirenden Substanz im Harne beobachtet, welche von manchen als Glucose angesehen wurde. Es wäre möglich, dass es sich in diesen Fällen um eine geringe vorübergehende Glucosurie handelte, welche ja bei Krankheiten mit Krämpfen einhergehend bekanntermaassen auftreten kann. Letzteres ist jedoch für die Intoxication mit Filixextract durchaus kein constanter oder characteristischer Befund.

Seit dem Bekanntwerden von Intoxicationen mit Filixextract war es die Aufgabe vieler Forscher, den wirksamen, wurmtreibenden Bestandtheil herauszufinden, zu isoliren, um damit eine genauere, in ihrer Wirkung sichere Dosirung zu erlangen. Nach den vielfachen Untersuchungen von Luck, Trommsdorf u. A. bildete die „Filixsäure" das wirksame Princip des Aetherextractes aus dem Farnkraut, welche von Grabowski[3]) als Dibutyrylphloroglucin, von Daccomo[4]) als der Isobuttersäureester des Oxynaphthochinons, von Schiff[5]) als Butyrophloroglucinallylketon aufgefasst wurde. Poulsson[6]) hält die Filixsäure der erstgenannten Autoren für das Anhydrid einer amorphen Säure, der eigentlichen „Filixsäure", und bezeichnet sie als „Filicin". Die Filixsäure bewirkt beim Warmblüter aufsteigende Lähmung mit anschliessenden tetanischen Krämpfen, im weiteren Verlauf fortschreitende Lähmung, welche auf das Athemcentrum übergreift und der das Thier erliegt. Neuere Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Filixextractes von Boehm[7]) haben ergeben, dass neben ganz ungleichmässiger und in geringem Maasse vorkommender Filixsäure (dem Filicin Poulsson's) das Aspidin, das Albaspidin, das Aspidinin, neben der indifferenten Flavaspidsäure und dem Aspidinol das toxische Princip darstellen. Ich will hier in Kurzem die Haupteigenschaften letzterer Körper wiederholen.

Das Aspidin, dessen alkoholische Lösung durch Eisenchlorid tiefroth gefärbt wird, und welches ammoniakalische Silberlösung beim Erwärmen, Fehling'sche Lösung bei längerem Kochen

1) Grawitz, Virchow's Archiv I, 404. 1894.
2) Menche u. Parona, Zeitschrift für klin. Medicin. 161. 1883.
3) Grabowski, Liebig's Annalen **143**, 279. 1867.
4) Daccomo, Chemische Berichte **21**, 2962. 1888.
5) Schiff, Liebig's Annalen. **253**, 336. 1889.
6) Poulsson, Archiv für exp. Path. u. Pharm. **29**, 1. 1892.
7) Böhm, ibidem. **38**, 35. 1897.

schwach reducirt, löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit gelber Farbe. Beim Erhitzen wird die Lösung feuerroth und entwickelt den Geruch nach Isobuttersäure. Das Aspidin verursacht bei Fröschen tetanische Krämpfe, bei Kaninchen ebenfalls Krämpfe mit nachfolgender Lähmung, welche sich auch auf das Athemcentrum erstreckt und die Thiere tödtet. Das Albaspidin, reducirt kaum ammoniakalische Silberlösung, wird durch Eisenchlorid rothgefärbt, und lähmt ohne Krampferscheinungen. Die Flavaspidsäure gibt mit Eisenchlorid und concentrirter Schwefelsäure die gleichen Reactionen wie das Aspidin, mit Kupfersalzen einen voluminösen Niederschlag. Ammoniakalische Silberlösung wird rasch reducirt. Ihre Wirkung ist auf Thiere eine sehr geringe. Das Aspidinin gibt in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid zuerst eine grüne, dann eine dunkelbraune Farbe. Ammoniakalische Silberlösung wird beim Kochen schwach reducirt und verhält sich gegen conc. Schwefelsäure wie die anderen Filixkörper. Es bewirkt Abnahme der Motilität neben geringen Krampferscheinungen und lähmt die Athmung.

Eine ausführliche Zusammenstellung der Eigenschaften des Rhizoma und Extractum filicis maris findet sich bei Düsterbehn.[1])

Ueber das Schicksal der Filixsäure im Organismus, sowie der übrigen Bestandtheile des Extractes liegen ausser einer Angabe von Jcaro Bocchi[2]) keine Beobachtungen vor. Einer Bemerkung dieses Autors zu Folge soll die Filixsäure im Körper zersetzt werden und sich auch gegen Fäulnissvorgänge sehr wenig widerstandsfähig erweisen, weshalb ihr Nachweis aus älteren Leichentheilen unmöglich wird. Ich habe nun diesbezüglich sowohl mit der Filixsäure als mit dem Extracte einige Versuche unternommen.

Die Filixsäure von Merk bezogen zeigte einen Schmelzpunkt zwischen 172° und 173° C., welcher niedriger ist als der von Poulsson und Boehm mit 189° C. ermittelte, was jedenfalls durch Verunreinigungen bedingt ist.

Dieselbe löste sich in Aether, Benzol, Schwefelkohlenstoff, reichlich heissem Alkohol und Alkali im Ueberschuss beim Erwärmen, in Wasser war sie unlöslich. Die alkoholische Lösung gab mit Ferrichlorid eine intensiv dunkelrothe Färbung, die ätherische Lösung mit Kupferacetat geschüttelt einen in allen Lösungsmitteln unlöslichen Niederschlag, ferner reducirte sie ammoniakalische Silberlösung, jedoch nicht Fehling'sche Lösung und mit concentrirter Schwefelsäure versetzt, zeigte sie eine röthlich gelbe Farbe, die

1) Düsterbehn, Apothekerzeitung 13, 713. 1898.
2) Bocchi, Chem. Centralblatt p. 1137. 1896.

beim Erwärmen in eine dunkelrothe umschlug. Die Filixsäure war noch in 0,01 % Lösung nachweisbar.

Behufs Nachweises einer Zersetzung der Filixsäure im Blut oder in den Organen wurden je 0,1 gr in Natriumcarbonat gelöst zu 200 ccm frisch defibrinirten Blutes und 400 gr frischen Leberbrei in 0,6 % Kochsalzlösung hinzugefügt und durch sechs Stunden bei 40° C. geschüttelt, colirt, die Massen in 96 % Alkohol coagulirt. der Alkohol filtrirt und abgedampft, der Rückstand mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahirt. Im ersten Fall waren die Reactionen stärker, im zweiten schwächer positiv, jedoch noch sehr deutlich vorhanden. Es scheint demnach die Leber die Fähigkeit zu besitzen, die Filixsäure theilweise umzusetzen. Filixsäure zu 0,3 gr Kaninchen subcutan injicirt verursachte keine Vergiftungserscheinungen. Dem Harn der Versuchsthiere, welcher eingedampft und nach Ansäuern mit Schwefelsäure mit Aether extrahirt wurde, zeigte im Aetherrückstand eine intensiv rothe Eisenchlorid-Reaction. starke Reduction ammoniakalischer Silberlösung, bildete mit Kupferacetat einen unlöslichen Niederschlag und beim Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure eine burgunderrothe Färbung.

In gleicher Weise verfuhr ich mit dem Filixextract. Von letzterem wurde 1 gr in Natriumcarbonat gelöst und 200 gr Leberbrei mit entsprechender Menge physiologischer Kochsalzlösung hinzugesetzt, 8 Stunden lang bei 37° C. digerirt und in der oben erwähnten Weise weiter behandelt. Sämmtliche Reactionen der Filixsäure fielen stark positiv aus. Filixextract zu 3 gr in etwas Alkali gelöst und Kaninchen subcutan injicirt erzeugte nach ca. 10—12 Stunden eine rasch zunehmende, aufsteigende Lähmung und Tod durch Respirationslähmung. Nach Gaben von 1,5 gr erkrankten die Thiere erst nach drei Tagen und gingen in einem Lähmungsstadium zu Grunde. Im Harn dieser Thiere liessen sich in der besprochenen Weise alle für die Bestandtheile des Filixextractes characteristischen Reactionen nachweisen.

Nach stomachaler Verabreichung von je 5 gr Filixextract beim Menschen fielen im Aetherextract des Harnes sämmtliche Reactionen positiv aus. Doch gelang es aus dem Stuhle niemals das Vorhandensein von Körpern der Filixgruppe zu constatiren.

Es ist hiermit sichergestellt, dass die Filixsäure, resp. Bestandtheile des Filixextractes sowohl beim Menschen wie beim Thiere zum Theil unverändert den Körper verlassen.

Der Nachweis von Filixsäure im Harn, Stuhl oder dem Erbrochenen kann gelegentlich auch forensisch von Bedeutung sein.

Die Untersuchung des Harnes beim Menschen nach Filixextractdarreichung ergab in zahlreichen Versuchen nie Zucker- oder Eiweissausscheidung, dagegen öfters eine reducirende, jedoch linksdrehende Substanz, die ich anfangs für gepaarte Glycuronsäuren hielt. Die Bestimmung (Ausfällen des Harnes mit neutralem und basischem Bleiacetat, Zerlegen des Niederschlags mit Schwefelwasserstoff und Polarisation des Filtrates) letzterer ergab jedoch stets ein negatives Resultat. Auch das Verhältniss zwischen Sulfatschwefelsäure und Aetherschwefelsäuren zeigte nach Filixdarreichung keine besondere Aenderung der Ausscheidungswerthe, was insofern wichtig ist, als die bei einer eventuellen Zersetzung der Filixsäure im Körper entstehenden Phenole, wie sie Boehm[1]) bei der Spaltung der Filixsäure in Form von homologen Phloroglucinen erhielt, eine Erhöhung der Aetherschwefelsäuren bedingen sollten.

Nachdem die Filixsäure, vielleicht auch einige andere Bestandtheile des Filixextractes zum Theil im Körper zersetzt werden, zum Theil unverändert in den Harn übergehen, so lässt sich die manchmal eintretende Giftwirkung auch dahin erklären, dass die toxischen Bestandtheile des Extractes nicht wie normaliter theilweise zersetzt werden, sondern ganz unverändert im Körper bleiben und so die eine oder die andere Substanz selbstständig zu einer grösseren Wirkung gelangt. Es wäre daher der genauere Nachweis der einzelnen Bestandtheile bei Vergiftung mit Filixextract von grosser Bedeutung. Für dieses Verhalten spricht auch der Umstand, dass die Giftwirkung des Filixextractes nie eine vollständig gleichartige ist, vielmehr in der Art und dem Ablauf der Symptome bedeutende Differenzen aufweist.

Andererseits mögen die Vergiftungen insbesondere bei länger fortgesetzter Darreichung von Filixextract darin ihre Erklärung finden, dass die resorbirten Bestandtheile nur langsam innerhalb eines längeren Zeitraumes wieder ausgeschieden werden und eine cumulative Wirkung nicht ausgeschlossen ist, wie die Thierversuche beweisen, oder schliesslich dadurch bedingt sein, dass nicht sofort nachher ein rasch wirkendes, stärkeres Abführmittel verabfolgt wurde. Nur dadurch ist es möglich einer Resorption vorzubeugen, ohne damit die Einwirkung auf die Darmparasiten zu mindern. Da der Filixrausch der letzteren nur kurz dauert, ist es auch deshalb indicirt, eine möglichst rasche Entleerung des Darmes vorzunehmen, um einem Wiederansetzen des Kopfes vorzubeugen.

1) Boehm, Liebig's Annalen (Sonderabdruck). 1898.

Da es bisher nicht gelungen ist, die anthelmintische Wirkung des Filixextractes auf einen genau zu dosirenden Bestandtheil zu übertragen, so muss man dieses vortreffliche Mittel ohne Combinirung mit anderen wurmtreibenden Medicamenten in Berücksichtigung der oben erwähnten Momente in kleinen Dosen weiter verabreichen.

Doch ist es bei den grossen Schwankungen der toxischen, respective der letalen Dosis des Filixextractes sehr bedenklich, wenn nicht gefährlich dieses Mittel in allen Fällen schablonenhaft zu ordiniren.

Prag, am 18. Januar 1899.

XII.

Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Magendivertikel.

Aus dem allgemeinen Krankenhause in Nürnberg.

Von

Dr. med. Georg Zahn,

Assistenzarzt der medicinischen Abtheilung.

Im Gegensatz zu den so häufig vorkommenden Divertikeln des Oesophagus und Darmes gelangen die blindsackartigen Ausstülpungen des Magens verhältnissmässig nur selten zur Beobachtung; gewöhnlich bilden dieselben zufällige Sectionsbefunde, ohne im Leben irgend welche Erscheinungen gemacht zu haben und nehmen somit vorwiegend das Interesse des pathologischen Anatomen in Anspruch. In jüngster Zeit sind allerdings auch mehrfache Fälle zur Kenntnis gelangt, welche schon intra vitam ein sehr ernstes Krankheitsbild geboten haben, ohne dass sie jedoch bei dem seltenen Vorkommen von Magendivertikeln von vornherein als solche erkannt worden wären.

Die Frage, warum blindsackartige Erweiterungen des Magens so spärlich vorkommen, lässt sich schwer beantworten, doch scheinen die für die Divertikelbildung prädisponirenden Momente gerade hier in weit geringerem Grade, als bei den anderen der obengenannten Organe vorhanden zu sein.

Rein äusserlich betrachtet zeigen die Divertikel des Magens zunächst hinsichtlich ihrer Gestalt eine gewisse Verschiedenheit, indem sie bald rundlich, bald kegelförmig erscheinen. Ihr Umfang schwankt zwischen Kirschen- und Kindskopfgrösse, so dass sie in bestimmten Fällen sogar das Volumen des noch ausserhalb des Divertikels gelegenen Magens zu übertreffen vermögen. Angeborene Divertikel des Magens sind mit Sicherheit noch nicht beobachtet worden, ebenso wie multiple Blindsackbildungen, den mangelnden Literaturangaben nach zu schliessen, bisher noch nicht beschrieben worden sind.

Der Zenker'schen Eintheilung folgend können auch die Divertikel des Magens als Pulsions- und Tractionsdivertikel unterschieden werden.

Die ersteren haben, soweit sich bisher übersehen lässt, ihren häufigsten Sitz im Gebiete der grossen Curvatur und können ihre Entstehung verschiedenen Momenten verdanken; in einer Reihe von Fällen sind es traumatische Einwirkungen auf die Magenwand, welche zu kleinen Rupturen der Muscularis geführt und dadurch Anlass zur Divertikelbildung gegeben haben.

Gegenüber diesen falschen Divertikeln des Magens beruhen die echten auf einer Ausstülpung der gesammten Wandung des Magens und werden am häufigsten durch den Druck voluminöser, verschluckter Fremdkörper hervorgerufen.

Am bekanntesten sind in dieser Beziehung die Magendivertikel, welche bei Geisteskranken gelegentlich zur Beobachtung gelangen. In diese Kategorie dürfte auch der neuerdings von Schultén[1]) mitgetheilte Fall gehören, in welchem als Ursache der Divertikelbildung eine grosse Haargeschwulst des Magens vorgefunden wurde. Diese Beobachtung lehrt zugleich, dass grössere Divertikel bei zunehmender Atrophie der Wandung zuweilen auch zu bedrohlichen Erscheinungen Veranlassung geben können.

Um kurz auf diesen Fall einzugehen, so handelte es sich um eine dreissigjährige Patientin, die schon seit längerer Zeit über Schmerzen in der Nabelgegend klagte, ohne dass irgend welche Erscheinungen einer Verdauungsstörung bei ihr bemerkbar gewesen wären. Bei der Untersuchung fand sich in der rechten Bauchhälfte und zwar in der Gegend des Nabels eine faustgrosse Geschwulst, welche bei knotiger Beschaffenheit der Oberfläche und harter Consistenz eine ausserordentliche Beweglichkeit erkennen liess. Die vorläufige Diagnose wurde auf eine Neubildung der rechten Niere gestellt, doch fand sich bei der Operation, dass der Tumor von einer Haargeschwulst herrührte, welche im Innern einer divertikelartigen Ausstülpung des Magens gelegen war; dabei erschien die Wand des letzteren an dieser Stelle sehr stark verdünnt und verrieth durch ihre missfarbige Beschaffenheit die Anzeichen einer drohenden Perforation. Der Sitz des Divertikels war 6 cm vom Pylorus entfernt an der hinteren Wand des Magens.

Eine weitere hierher gehörige Gruppe von Divertikeln bilden

---

1) M. A. Schultén, Ueber Haargeschwülste im Magen. Grenzgebiete II. B. 3 u. 4. 1897.

die von Kleine[1]) beschriebenen Magenausstülpungen, die im Gefolge von stenosirenden Ulcerationen des Pylorus entstanden waren.

Es dürfte sich verlohnen, auch auf diese Arbeit mit einigen Worten einzugehen.

In dem ersten der von Kleine beobachteten Fälle handelte es sich um einen sanduhrförmig eingeschnürten Magen, welcher am Pylorus durch ein chronisches Ulcus stenosirt und kurz vor demselben an der grossen Curvatur hernienförmig ausgebuchtet war. Die Wand des Divertikels bestand aus Schleimhaut und am Grunde desselben aus hypertrophischer Muskulatur.

Der zweite Fall betraf ein an der nämlichen Stelle, unweit vom Pylorus gelegenes, kirschengrosses, kugelförmiges Divertikel; die von einem scharfen Rand umgebene Eingangsöffnung desselben war für einen Finger durchgängig und lag in der Mitte einer chronischen, gleichfalls das Lumen des Pylorus stenosirenden Ulceration. Die Innenseite dieses Divertikels war unregelmässig gestaltet und stellenweise geschwürig zerfallen; unter dem Mikroskope erschien die Schleimhaut des Magens bis zur Oeffnung des Divertikels nicht wesentlich verändert, von hier ab wurde sie zusehends dünner, so dass in der Gegend des Halses die von Muscularis mucosae entblösste Submucosa frei zu Tage lag.

In ähnlicher Weise begaben sich die beiden Muskelschichten, wenn auch in reducirtem Zustand, in die Höhlung des Divertikels hinein. Auf dem Boden desselben bildete die geschwürig zerfallene und verdickte Submucosa den Hauptbestandtheil der Wand, während die Muscularis in beiden Schichten nur noch in Rudimenten angedeutet war. Der Ueberzug der Serosa selbst erschien völlig unverändert.

In seinem dritten Falle beschreibt Kleine ein cardiawärts von einem grossen Ulcus gelegenes 7 cm tiefes und kugelförmig gestaltetes Divertikel, welches in einer über thalergrossen Eingangsöffnung mit der Lichtung des Magens communicirte. Die Wände desselben waren mit Schleimhaut überzogen und standen an Dicke der übrigen Magenwand bedeutend nach. — Bei der histologischen Untersuchung ergab sich, dass die sämmtlichen Schichten der Magenwand, wenn auch in stark atrophischem Zustande, auf das Divertikel übergingen.

Ganz ähnlich, wie in diesen Fällen, waren die Verhältnisse in dem von Grassberger[2]) beobachteten Falle gelagert, bei welchem

1) Kleine, Inaugural-Dissertation. Göttingen 1895.

2) Wiener klinische Wochenschrift 1897. Nr. 6.

neben vielfachen Divertikeln des Darmes auch eine kirschengrosse Ausstülpung des Magens vorgefunden wurde.

Betrachten wir diese vier Fälle von einem gemeinsamen Standpunkte, so muss zunächst hervorgehoben werden, dass die Entstehungsweise der Divertikel durchaus die gleiche war, indem sich auf Grund der durch die Pylorusstenose bedingten Erhöhung des Binnendruckes eine hernienartige Ausstülpung des Magens etablirte.

In anderen Punkten weichen aber die einzelnen Fälle nicht unwesentlich von einander ab, indem sich zunächst der Sitz des Divertikels ein Mal in der Mitte eines runden Magengeschwüres, in den beiden anderen Fällen aber ausserhalb desselben befand. — Die Ursache für dieses Verhalten ist ebenso schwer zu erklären, wie die Frage, warum unter den gleichen Bedingungen und bei der relativen Häufigkeit der stricturirenden Pylorusulcerationen die Bildung von Divertikeln doch nur in einer so verschwindend geringen Menge von Fällen erfolgt; es müssen also noch besondere Momente bei der Entstehung dieser Formanomalie im Spiele sein.

Die zweite Variation betrifft das inconstante Verhalten der Muskulatur im Inneren der Divertikel. Während dieselbe einmal eine stärkere Hypertrophie im Fundus der Ausstülpung erkennen liess, sehen wir, wie sie sich in den beiden anderen Fällen in erheblichem Maasse reducirt. Die Ursache für diese Atrophie dürfte sowohl für die Muskulatur als für die übrigen betheiligten Schichten in der Dehnung derselben bei stärkerer Füllung des Divertikels beruhen. Die in dem anderen Falle eingetretene Hypertrophie würde dann im entgegengesetzte Sinne als die Folge der vermehrten Arbeitsleistung aufzufassen sein, die der Blindsack aufbieten musste, um sich seines Inhaltes zu entledigen.

Ausser diesen Beobachtungen liegt in der neueren Literatur über echte Pulsionsdivertikel noch eine kurze Mittheilung von Thorel[1]) vor; in diesem Falle hatte das Divertikel nicht an der grossen Curvatur, sondern im Fundus, etwas unterhalb der Cardia seinen Sitz; es communicirte in fünfpfennigstückgrosser Oeffnung mit dem Magen und hatte in gefülltem Zustand die Grösse und Gestalt einer Pflaume. Aeusserlich war dasselbe glatt von Serosa überzogen, während sich die Schleimhaut des Magens unter strahlenförmiger Fältelung direct in die Höhlung desselben hinein begab; die Muskulatur im Fundus war leicht atrophisch.

Im Gegensatze zu diesen Pulsionsdivertikeln entstehen die

1) Sitzungsberichte d. ärztl. Vereins zu Nürnberg. 1895. S. 57.

Tractionsdivertikel durch einen von aussen auf die Magenwand ausgeübten Zug, sobald ein entzündlicher Process in der Nähe derselben zu Verwachsungen mit den Nachbarorganen geführt; erfolgt im weiteren Verlaufe eine Schrumpfung der Adhärenzen, so kann durch Narbenzug der Magen an der Stelle der Verwachsung trichterförmig herausgezogen werden.

Bei der grossen Beweglichkeit desselben können sich hierfür naturgemäss nur solche Stellen eignen, die durch ihre mehr fixirte Lage eine Verwachsung mit benachbarten Theilen begünstigen. Als besonders in diesem Sinne geeignet kommt die Gegend der kleinen Curvatur und des Pylorus in Betracht und zwar können an ersterer entzündliche Processe des Pancreas oder der hier liegenden Drüsen, an letzterer solche der Gallenblase die Veranlassung zur Divertikelbildung geben.

Auch für diese Art von Divertikeln ist in der neueren Literatur eine Anzahl von Fällen vorhanden.

So beschreibt Kolaczek[1]) bei einer 45jährigen Frau, die schon seit mehreren Jahren an krampfhaften Magenschmerzen gelitten hatte, ein hühnereigrosses Divertikel, welches in breiter Fläche mit dem Pancreas verwachsen war. — Die nähere Betrachtung ergab, dass die Schleimhaut des Magens dicht oberhalb des Divertikelhalses verschwand und die Höhlung der Ausstülpung geschwürig zerfallen war; dabei zeigte die Muskulatur eine starke Hypertrophie und war von Granulationsgewebe durchsetzt.

Nach Kolaczek's Ansicht handelte es sich in diesem Falle um ein Tractionsdivertikel, welches auf dem Boden eines zur Perforation neigenden, aber vorher noch durch Verwachsung mit der Umgebung davor bewahrten Ulcus rotundum entstand.

Des Weiteren hat Tilger[2]) als zufälligen Sectionsbefund ein Tractionsdivertikel beschrieben, welches durch den Narbenzug einer an der Pylorusgegend adhärenten und obliterirten Gallenblase entstanden war. Seinen Angaben gemäss fand sich an der betreffenden Verwachsungsstelle dicht oberhalb des Pylorus auf der Vorderfläche des Magens eine halbkugelige, wallnussgrosse Hervorwölbung, zu welcher vom Duodenum her ein federkieldicker, unregelmässiger und aus den mikroskopisch nachweisbaren Resten der verödeten Gallenblase und des Ductus cysticus bestehender Strang hinüberführte. Nach Eröffnung des Magens zeigte sich an der aus-

1) Mittheilungen aus d. Grenzgebieten 1896. B. 1.
2) Virchow's Archiv. B. 133. 2. 1893.

gezogenen Stelle ein trichterförmiges Divertikel, welches eine Tiefe von 13 mm und einen Breitendurchmesser von 23 mm besass. Dasselbe bestand aus zahlreichen mit zähem Schleim gefüllten Buchten und war an der Innenfläche von atrophischer Mucosa bekleidet. Mikroskopisch liess letztere hochgradige bindegewebige Induration und nur spärliche Drüsenelemente erkennen. Die Muskulatur war nur stellenweise noch in beide Schichten geschieden.

Hierher gehört des Weiteren auch der von Heubel[1]) bei einem 53jährigen Mann beschriebene Fall. Bei der Section fand sich etwa in der Mitte der kleinen Curvatur an der hinteren Magenwand ein an der Einmündungsstelle ca. 5 mm breites, 4 cm tiefes Divertikel, welches mit seiner Spitze an das Pancreas angelöthet war und in offener Communication mit dem Ductus Wirsungianus stand. Von innen betrachtet zog die verdickte Schleimhaut unter starker Faltenbildung in das Divertikel hinein, während sich von der Muskulatur nur die innere Schicht etwas weiter in dasselbe erstreckte. Als Ursache der Divertikelbildung konnte eine offenbar durch Concrementbildung bedingte indurative Entzündung des Pancreas aufgefunden werden, in deren Gefolge es zu Adhärenzen mit der Magenwand, zur trichterförmigen Ausziehung derselben und in Folge complicirender eitriger Processe zu einer Eröffnung des Drüsenganges gekommen war.

Endlich hat noch Hansemann[2]) über ein Magendivertikel berichtet, welches hinsichtlich seiner Entstehung auf die Zugwirkung eines an der Aussenfläche des Magens gelegenen sarcomatösen Tumors zurückgeführt werden konnte.

Nach dieser Zusammenstellung der neueren Literatur über Magendivertikel möge im Folgenden ein Fall mitgetheilt werden, welcher vor einiger Zeit im hiesigen Krankenhause beobachtet wurde.

Derselbe betraf einen 53jährigen Mann, welcher wegen Mitralinsufficenz und Pericarditis behandelt wurde und nach längerem Aufenthalt unter hydropischen Erscheinungen verstarb.

Die Obduction (Herr Prosector Dr. Thorel) bestätigte die klinische Diagnose und ergab ausserdem noch das Vorhandensein einer vorgeschrittenen arteriosclerotischen Cirrhose der Nieren.

Da die übrigen Befunde für vorliegenden Fall belanglos sind, so beschränke ich mich an dieser Stelle auf die Beschreibung des Magens:

Derselbe war von entsprechender Grösse, mässig aufgetrieben

1) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 55. 1895.

2) Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher etc. zu Lübeck 1895.

und zeigte in der oberen Hälfte des Fundus eine nach hinten und wenig nach unten geneigte, gut wallnussgrosse Ausstülpung, welche an ihrer Kuppe mit der unteren Zwerchfellsfläche bindegewebig verlöthet war; in kurzer Entfernung von dieser Stelle zog ein zweiter ziemlich derber, kurzer und walzenförmiger Bindegewebsstrang von der unteren Zwerchfellsfläche herunter und inserirte sich mit einem ziemlich breiten Fuss an der Basis der besagten Ausstülpung. Die Serosa des Magens ging glatt und ohne Wulstung auf das Divertikel über, wurde dann aber immer dünner, bis schliesslich auf dem Höhepunkte der Ausstülpung schon von aussen her die innere Auskleidung derselben in dunkelvioletter Farbe hindurchschimmerte. Nach Eröffnung des Magens, welcher mit nur geringen Mengen flüssigen Speisebreies erfüllt war, zeigte sich die stark gewulstete und cyanotisch gefärbte Schleimhaut von einer zähen, trübgrauen Schleimschicht überzogen; die Muskulatur nahm vom Pylorus gegen die Cardia zu allmählich an Dicke ab.

Beim Einblick in den Fundustheil des Magens sieht man, wie die bis hierher in Falten gelegte Schleimhaut sich glättet und gleichzeitig etwas dünner wird. Etwa 2 cm unterhalb der Cardiagrenze findet sich die markstückgrosse und sphincterartig von einem schmalen Schleimhautwulst umrandete Mündungsöffnung des Divertikels, dessen Wände, namentlich gegen die Kuppe zu, von innen betrachtet, fast völlig durchsichtig erscheinen. Die innere Auskleidung wird gleichmässig von atrophischer Schleimhaut gebildet.

Zur Feststellung der einzelnen Wandbestandtheile des Divertikels wurde demselben unter möglichster Schonung des in Kaiserling'scher Flüssigkeit conservirten Präparates ein langer, schmaler Streifen entnommen, welcher von dem Höhepunkt bis über die Basis der Ausstülpung herabreichte. In der gleichen Weise wurden noch einige Schleimhautstücke aus der entfernteren und näheren Umgebung desselben behufs mikroskopischer Untersuchung excidirt, in Alkohol nachträglich gehärtet, in Celloidin geschnitten und in der üblichen Weise nach van Gieson gefärbt.

Den makroskopischen Verhältnissen entsprechend lässt die Schleimhaut des Magens die Veränderungen des chronischen Katarrhs erkennen und wird, je mehr man sich dem Fundus nähert, um so reichlicher von kernreichen, die Drüsenschläuche verdrängenden Granulationen durchsetzt; dabei enthält sie vielfach vergrösserte Lymphfollikel, welche, durch kurze Zwischenräume getrennt, in dreieckiger oder länglich ovaler Gestaltung der verdickten Muscularis mucosae aufsitzen.

Die analogen, nur weiter vorgeschrittenen Veränderungen lassen sich auch in den der Wandung des Divertikels entnommenen Schnitten verfolgen. Die Schleimhaut erscheint hier unter hochgradiger, zum Theil completer Atrophie ihrer Drüsenschläuche in ein kernreiches Gewebe von wechselnder Dicke verwandelt und wird überal von prall gefüllten Gefässen durchzogen. Wie in den übrigen Abschnitten der Magenschleimhaut, so finden sich auch hier noch verhältnissmässig viele, aber erheblich verkleinerte Lymphfollikel der Muscularis mucosae aufgelagert. Diese selbst ist auch hier wiederum fast auf das Doppelte ihrer gewöhnlichen Breite verdickt und vielfach von Infiltraten durchsetzt. Je mehr man sich der Kuppe des Divertikels nähert, um so niedriger wird aber die Schleimhaut und um so schmäler die Muscularis mucosae, so dass beide an manchen Stellen ohne nähere Differenzirung mit einander verschmelzen.

In derselben Weise lockert sich das Bindegewebe der Submucosa, welches an der Basis des Divertikels noch von ziemlich grossen und prall gefüllten Gefässen durchzogen wird, gegen die Spitze des Divertikels in zunehmender Weise auf und reducirt sich schliesslich auf einige schmale, unregelmässig verlaufende Faserzüge.

Von den beiden Muskelschichten verläuft die innere bis etwa zur Mitte der Ausstülpung, um dann allmählich zu verschwinden, während sich die äussere noch ein wenig weiter, aber gleichfalls unter Reducirung ihrer Dicke in das Divertikel hineinbegibt. — Kurz vor der Kuppe des Divertikels dagegen ist von Muskulatur garnichts mehr zu sehen, so dass hier die Wandung lediglich aus den Resten der Schleimhaut und Muscularis mucosae, sowie der verschmälerten und verschmolzenen Schichten des submucösen und subserösen Bindegewebes gebildet wird.

In seinem Verhalten zeigt das vorliegende Divertikel des Magens somit eine gewisse Uebereinstimmung mit den anderen in der Literatur bisher beschriebenen Fällen, am meisten entspricht das Bild aber dem von Kolaczek beschriebenen Divertikel insofern, als auch in unserem Falle die Blindsackwandung eine gefahrbringende Reducirung ihrer Dicke bis zur drohenden Perforation erkennen liess.

Wenn wir zum Schlusse noch auf die Frage bezüglich der Entstehung des vorliegenden Divertikels eingehen wollen, so wäre in Anbetracht der Adhärenzen desselben mit der Zwerchfellskuppe an zwei Möglichkeiten zu denken.

Zunächst können wir die vorliegende Ausstülpung als reines

Pulsionsdivertikel betrachten, welches einmal mit der zunehmenden Vergrösserung eine Atrophie seiner Wandung erlitt, während es auf der anderen Seite in Folge entzündlicher Processe mit der Basis des Zwerchfells verklebte. Der negative Befund eines Fremdkörpers im Inneren des Divertikels würde von vornherein nicht gegen diese Auffassung sprechen, während sich auf der anderen Seite gerade der Sitz des Divertikels unterhalb der Cardia, wo die meisten Insulte die Magenwand treffen, für diese Annahme recht wohl verwerthen liesse.

Die zweite Möglichkeit wäre die, dass von vornherein auf Grund entzündlicher Processe Adhärenzen zwischen dem Fundus des Magens und dem Zwerchfell bestanden haben, wodurch der erstere in seiner Beweglichkeit beeinträchtigt und mehr oder minder fest fixirt wurde; dass an solchen Stellen, auch ohne die vorhergehende Bildung eines kleinen Tractionsdivertikels, die Wandung des Magens in geeigneten Fällen eine Ausstülpung erfahren kann, lässt sich von vornherein nicht gänzlich in Abrede stellen. — Möglich ist es ja auch, dass beide Momente bei der Entstehung des vorliegenden Divertikels sich betheiligten und gegenseitig einander unterstützten.

Sicheres lässt sich hier, wie so vielfach in ähnlich gelagerten Fällen nicht mehr eruiren; doch hielt ich den Befund als solchen für hinreichend interessant, dass er mir zur Bereicherung der Casuistik der Magendivertikel einer Publication für werth erschien.

Zum Schlusse fühle ich mich verpflichtet, Herrn Prosector Dr. Thorel für die gütige Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

XIII.

Ueber den Stoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium überhaupt (mit Berücksichtigung des Einflusses von Schilddrüsentabletten).

Aus der medicinischen Klinik des Prof. Kraus in Graz.

Von

den klinischen Assistenten

Dr. Theodor Pfeiffer und Dr. Wilhelm Scholz.

„Il serait intéressant de rechercher, si dans la paralysie agitante, de même que cela a lieu, d'après M. Bence Jones, dans la chorée et le delirium tremens, affections dans lesquelles il y a une grande dépense musculaire, les urines présentent dans leur constitution chimique, quelque modification importante et en particulier une augmentation de la proportion des sulfates", sagte Charcot in einer seiner „Leçons sur les maladies du système nerveux". Gewiss kann auch nach dem gegenwärtigen Stande der Lehre vom Stoffumsatz bei angestrengter und bei ermüdender Muskelarbeit der Gedanke nicht von vornherein abgewiesen werden, dass die von den an Schüttellähmung leidenden Menschen beständig geleistete Muskelarbeit (Tremor sowohl als Spannung) zu durch die quantitative chemische Analyse erkennbaren Veränderungen der Mengenverhältnisse bestimmter Ausscheidungsproducte führen könne.

Der Anregung Charcot's folgten zunächst einige französische Autoren, allerdings in methodisch meist unzureichender Weise, denn abgesehen davon, dass sie nur den Harn auf einzelne seiner Bestandtheile hin untersuchten, handelt es sich in diesen Arbeiten vielfach um vereinzelte, ohne Zusammenhang angestellte Analysen. Auch wird deren Beurtheilung durch mangelnde Angaben über das angewendete analytische Verfahren sowohl, als durch Ausseracht-lassung äusserer Momente, namentlich der Kostordnung und sonstiger Lebensverhältnisse, erschwert, beziehungsweise unmöglich gemacht.

Dieser Kritik unterliegen die Angaben von P. Regnard (1) (1875)

und von A. Boucher (2) (1877) über die Harnstoff- und Schwefelsäureausscheidung bei der Paralysis agitans. Von einer Verminderung beider Stoffe zu sprechen, dürfte übrigens, wie Leva (12) wohl mit Recht betonte, nach ihren eigenen Zahlen mit Rücksicht auf das Alter der Kranken kaum gerechtfertigt sein. Andere Untersucher geben die Menge der Gesammtschwefelsäure im Harn als normal oder leicht herabgesetzt an. (Mossé et Banal (9), Chéron (3), Denombré (6)). Chéron fand bei allen von ihm untersuchten (8) Kranken regelmässig Polyurie, keine wesentliche Veränderung der Harnsäure, der Chloride und Sulfate, dagegen hochgradige Vermehrung der Phosphate (bis auf das Dreifache) im Harn, die er nach einer neuen, leider nicht veröffentlichten, Methode bestimmte. Chéron betrachtet diese wahre Phosphaturie als pathognomisch für die Paralysis agitans, als Zeichen einer Erschöpfung des ganzen Organismus und vornehmlich der Nervensubstanz, welche dem Ausbruch der Krankheit lange vorhergehe; auch werde dieselbe durch Mittel günstig beeinflusst, die verminderte Phosphatausscheidung bewirken. Diese Theorie Chéron's veranlasste eine Reihe von Nachuntersuchungen. Zunächst fand sie einen Widersacher in Saint-Léger (4) (1879), der die ihr zu Grunde gelegte Thatsache der Phosphaturie bestritt; er stützte sich hierbei auf Untersuchungen an 8 Kranken, von denen er allerdings meist nur das Mittel von 3 bis 4 Analysen (Titrirung mit Urannitrat) mittheilt. Auch Polyurie beobachtete er in keinem Falle. Laporte (5) hingegen, dessen Schlüsse auf einer grossen Zahl fortlaufender Harnanalysen von 11 Kranken beruhen, unter denen er 9 mit beträchtlicher Zunahme der Phosphate fand, glaubt die Annahme eines Phosphatdiabetes bei der Parkinson'schen Krankheit umso sicherer bestätigen zu können, als Controluntersuchungen an 4 Greisen mit Tremor senilis normale Phosphorsäurewerthe constatiren liessen. Polyurie wird von Laporte nicht angegeben. Weniger sicher lauten die Befunde Denombré's (6), der bei 9 an Paralysis agitans Erkrankten 3 Mal die Phosphate im Harn vermehrt fand, vollständig bestätigend wieder diejenigen von Gauthier (7). Dieser bezieht sich zunächst auf eigene Untersuchungen an 4 Kranken und eine Beobachtung von Tusseau de Genelard, in einer zweiten Arbeit (8) auf 7 Fälle, von denen 5 bedeutend mehr Phosphorsäure ausschieden als gleichaltrige Greise. Die Theorie Chéron's erkennt jedoch Gauthier nicht an, vielmehr fasst er die Phosphaturie als eine „muskuläre", durch geleistete schwere Muskelarbeit verursachte, auf, welche zusammen mit mangelhafter Phosphoreinfuhr (Pflanzenkost) zur „dystrophie phosphaturique musculaire" führe. Mossé und Banal (9) beobachteten in sorgfältig ausgeführten Untersuchungen an 2 Kranken mit Paralysis agitans und 2 gleichaltrigen Controlpersonen, dass Harnstoff und Phosphorsäureausscheidung bei ersteren etwas grösser, die Menge des unvollständig oxydirten Phosphors dagegen geringer sei und schlossen hieraus, dass die Muskelstörungen der Parkinson'schen Krankheit höchst wahrscheinlich die organischen Verbrennungen im Körper in geringem Grade steigern. Eine absolute Phosphaturie im Sinne Chéron's bestehe nicht, wohl aber eine geringe relative Vermehrung der Phosphorsäure im Verhältniss zum Harnstoff. Von deutschen Autoren hat zunächst Gürtler (10) einige einschlägige, bei 3 Kranken angestellte Be-

stimmungen veröffentlicht, ohne Phosphaturie nachweisen zu können. Polyurie war nur in einem (2 Tage beobachteten) Falle zu erkennen. Harnstoff und Chloride waren unverändert. Ewald (11) verfügt über eine 33tägige und eine 16tägige nebst zwei kürzeren Versuchsreihen an 4 Greisen mit Schüttellähmung und vergleicht dieselben mit anderen Zitterlähmungen (posthemiplegische Athetose, Tremor senilis, Tremor bei Hemiplegie) bei gleicher Kost und analogen sonstigen äusseren Verhalten, ohne einen Unterschied der Phosphorsäureausscheidung im Harn bei beiden Gruppen nachweisen zu können; die Phosphorsäuremengen betrugen 1,0 bis 1,34 pro die. Endlich hat noch Leva (12) bei 4 Kranken in 5 Untersuchungsreihen, von denen jede 7 bis 10 Tage dauerte, neben anderen Stoffen auch die Phosphorsäure (leider nur) im Harn bestimmt und ist zu dem Resultat gelangt, dass weder eine absolute Phosphaturie noch eine veränderte Relation zwischen Phosphorsäure und Harnstoff, noch auch eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Phosphat-Phosphorsäure und unvollständig oxydirtem Phosphor (im Sinne von Mossé und Banal) vorhanden sei.

Zusammenfassend kann man also nach den vorliegenden Arbeiten sagen, dass in sorgfältig angestellten Untersuchungen die von Chéron und Laporte behauptete Phosphaturie der Paralysis-agitans-Kranken nicht bestätigt oder wenigstens sehr eingeschränkt wurde (Saint-Léger, Ewald, Mossé-Banal, Leva). Auch gegen alle diese letzterwähnten Versuche ist jedoch der Einwurf zu machen, dass weder die Menge der eingeführten, noch diejenige der in den Fäces ausgeschiedenen Phosphorsäure bekannt ist. Wir wissen, dass der Koth bald nur kleine, allenfalls zu vernachlässigende, bald jedoch beträchtliche Mengen von anorganischer und organisch gebundener Phosphorsäure enthält, welche nicht bloss auf mangelhafte Resorption, sondern auch auf eine wirkliche Abscheidung durch die Darmwand zu beziehen sind. Die Ursachen der wechselnden Vertheilung der Phosphorsäure auf Harn und Koth liegen theils in der Ernährung (Kalkgehalt derselben), theils sind sie noch unbekannt. Die aufgezählten Harnanalysen können uns deshalb keinen genauen Aufschluss über den gesammten Phosphorsäurestoffwechsel bei der Schüttellähmung geben, vielmehr kann ein solcher nur erwartet werden, wenn in mindestens mehrtägigen Untersuchungsreihen sowohl die Menge der eingeführten als der ganzen, durch die Nieren und den Darm ausgeführten Phosphorsäure genau bestimmt wird.

Es bleiben noch die Literaturangaben über einige andere bei Paralysis agitans bestimmte Harnbestandtheile und über die Harnmenge nachzutragen.

Die von Chéron (3) als regelmässiger Befund angegebene Polyurie findet sich nur in der ersten Arbeit von G. Gauthier (7) und in einem (nur 2 Tage beobachteten) Falle von Gürtler (10)

bestätigt, während Boucher (2), Saint-Léger (4), Laporte (5), Mossé-Banal (9) und Leva (12) ausdrücklich normale Harnmengen angeben.

Bezüglich der Schwefelsäure wurden schon die von Regnard (1) und Boucher (2) gemachten Angaben über eine Verminderung derselben als nicht stichhaltig erwähnt; Denombré (16), dessen Zahlen uns nicht zugänglich waren, fand sie stets (in 9 Fällen) vermindert, Chéron nicht auffallend verändert. Auch Mossé und Banal und Leva geben annähernd normale Werthe an.

Die zertreuten Angaben über die Harnstoffausscheidung, welche sich bei A. Boucher, Regnard, Saint-Léger, Laporte und Gürtler finden, halten meist der Kritik nicht Stand, weil die Untersuchungsdauer vielfach zu kurz (oft nur ein Tag) war und die zur Beurtheilung ihrer Bedeutung nothwendigen Angaben (Alter, Körpergewicht, Ernährung) lückenhaft sind. Den sonst genauen, die wichtigsten dieser Momente berücksichtigenden und auch auf grössere Zeiträume ausgedehnten Versuchen von Mossé-Banal und von Leva fehlt leider auch die Kenntniss der Stickstoffeinfuhr; nach Ersteren war bei den an Paralysis agitans Leidenden die Harnstoffausscheidung grösser als die physiologische bei Greisen, nach Leva dem Alter und Marasmus der Versuchspersonen entsprechend. Jüngst hat noch Setti (13), dessen Arbeit wir leider nur aus einem Referate kennen, bei gleichbleibender Diät in einem Falle von Paralysis agitans die Stickstoff- und Harnstoffmengen bestimmt und eine relative Zunahme des Harnstoffs im Verhältniss zum Gesammtstickstoff gefunden, in welcher er einen für diese Krankheit characteristischen Harnbefund zu sehen geneigt ist.

Die Mengenverhältnisse von Harnsäure und Chloriden waren in den darauf gerichteten Untersuchungen von Chéron (3) und Leva (12) nicht von den normalen abweichend. Dasselbe gilt nach Letzterem vom Kreatinin.

Die vorstehend gegebene kurze Literaturübersicht lässt erkennen, dass ein abschliessendes Urtheil über den Stoffwechsel der Schüttellähmung nicht möglich ist. Selbst die sonst sorgfältige Arbeit Leva's (12) (1891) gestattet ein solches nicht, weil auch diese die Ernährung garnicht und von den Ausscheidungen nur den Harn berücksichtigt, auch gleichaltrige Vergleichspersonen nicht heranzieht. Es muss daher einigermaassen überraschen, dass seither, wie es scheint, dieser Gegenstand, abgesehen von der nochmals von Gauthier (8) ohne Belege flüchtig erwähnten Phosphaturie und der Arbeit von Setti (13) über das Verhalten der Stickstoffaus-

scheidung, keine Bearbeitung gefunden hat. Nur zufällig hat A. Schiff (14) in seinen Untersuchungen über den Einfluss der Schilddrüse und Hypophyse auf den Stoffwechsel einen Mann mit geringen Symptomen von Paralysis agitans als Versuchsperson benützt; auf die hierbei von ihm erhaltenen Zahlen werden wir noch zurückkommen müssen.

Es war daher naheliegend, dass wir durch die gleichzeitige Anwesenheit dreier Fälle von Paralysis agitans in unserer Klinik angeregt wurden, diesen glücklichen Umstand zu Stoffwechselversuchen an solchen Kranken auszunützen. Neben dem Interesse, welches die Kenntniss des Eiweisszerfalles bot, durften wir vor Allem erwarten, zu der Discussion über die Phosphorsäureausscheidung bei der Parkinson'schen Krankheit einen maassgebenden Beitrag liefern zu können, wenn wir im Gegensatz zu der bisher ausschliesslich beachteten Phosphaturie die Einfuhr sowie die gesammte Ausfuhr an Phosphorsäure in den Bereich der Untersuchung zogen, um eine genaue Phosphorsäurebilanz aufzustellen. Thatsächlich ergaben sich nach dieser Richtung auffallende Resultate. Bei den geringen Kenntnissen nun, die wir über den Phosphorstoffwechsel des menschlichen Organismus unter verschiedenen normalen und krankhaften Verhältnissen haben, waren wir hierdurch, um nicht zu falschen Schlussfolgerungen zu kommen, genöthigt, entsprechende Vergleichsbestimmungen an „gesunden" Greisen anzustellen. Bei diesen beschränkten wir uns auf die Untersuchung der Stickstoff- und Phosphorsäurebilanz, während wir bei den drei Kranken auch die Gesammtschwefelsäure, das Chlor und Kreatinin im Harn bestimmten.

I. Stoffwechselversuche bei Patienten mit Schüttellähmung.

In unseren Stoffwechselversuchen fanden zur Analyse der Excrete und der Nahrungsmittel nachfolgende Methoden Anwendung. Der Gesammtstickstoff wurde in allen Analysen nach dem Verfahren von Kjeldahl-Argutinsky bestimmt. Die Bestimmung der Chloride des Harns erfolgte nach der Methode Volhard. Die Gesammtschwefelsäure des Harns wurde in allgemein üblicher Weise (Huppert, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. 3. Auflage 1898 S. 721) bestimmt, während die Kreatininanalyse nach Neubauer-Salkowski ausgeführt wurde. Die Phosphorsäure des Harns bestimmten wir nach Malot-Mercier.

Die im Laboratorium unserer Klinik geübte Bestimmung der Phosphorsäure im Kothe und in den Nahrungsmitteln (vgl. W. Scholz (15)) erfuhr eine neuerliche Modification, um das Fällen des zur Substanzoxydation verwendeten Quecksilbers mit Schwefelwasserstoff umgehen zu können. Es

möge deshalb die nunmehr in Anwendung kommende Methode genauere Beschreibung finden. Die Substanzzerstörung der organischen Stoffe wird mittelst des bei der Kjeldahl-Analyse verwendeten Schwefelsäuregemisches und Kaliumsulfat vorgenommen. Mittelst eines Platinbleches bringt man die Trockensubstanz (etwa 0,5 bis 1,0 gr), deren genaues Gewicht durch Wägen des Trockengläschens, welches die Substanz enthält, vor und nach der Entnahme derselben bestimmt wurde, in ein Kjeldahl-Kölbchen, welches über ein reines Papier gehalten wird, stäubt mit einer Federfahne die hängengebliebenen Reste vom Platinblech in das Kölbchen und schwemmt vom Halse desselben die letzten Stäubchen mittelst der Schwefelsäure herab. Zur Oxydation werden 10 ccm des Schwefelsäuregemisches und 5 gr Kaliumsulfat gebraucht. Um allzu lebhaftes Schäumen zu verhindern, lässt man die Substanz mit dem Oxydationsgemisch etwa 24 Stunden stehen und beginnt dann langsam zu erhitzen. Das Schäumen hört in kurzer Zeit auf, so dass man stärker erhitzen kann. Nach etwa 1 bis 2 Stunden ist die Flüssigkeit im Kölbchen wasserhell. Nach dem Erkalten spült man den Kölbcheninhalt vorsichtig mit destillirtem Wasser in ein Becherglas. Die nur bei längerem Warten entstehende krystallinische Masse löst sich beim Erhitzen in Wasser langsam auf. Die Lösung wird im Becherglase mit Ammoniak neutralisirt, wobei ein Ueberschuss von Ammoniak nicht schadet und mit genügender Menge Magnesiamixtur versetzt 24 Stunden stehen gelassen. Es scheiden sich Krystalle von phosphorsaurer Ammonmagnesia aus, welche nachher mittelst Filtration durch ein kleines Filter von der Mutterlauge getrennt werden, ohne dass es jedoch nöthig wäre, die Krystalle sämmtlich auf dem Filter zu vereinigen. Mit verdünnter heisser Essigsäure wäscht man den Filterrückstand in das Becherglas, welches den Rest der Krystalle enthält, so dass das phosphorsaure Salz gelöst wird und spült diese Lösung in eine Abdampfschale. Das Volum der Lösung soll 50 ccm nicht wesentlich übersteigen. Man neutralisirt vorsichtig mit verdünnter Natronlauge, setzt 5 ccm der essigsäurehaltigen Natriumacetatlösung hinzu, so dass die Flüssigkeit deutlich sauer reagirt und titrirt in bekannter Weise mit Uranlösung, wobei Ferrocyankaliumlösung als Indicator Verwendung findet. Bei einiger Uebung lässt sich diese Methode rasch und sicher durchführen und liefert, wie Vergleichsanalysen (siehe analytische Belege) beweisen, gute Resultate.

Eine ähnliche einfache Methode der Phosphorsäurebestimmung bei Stoffwechselversuchen veröffentlichte in jüngster Zeit A. Neumann (16). Zur Substanzzerstörung verwendete er concentrirte Schwefelsäure und Ammonnitrat, welches den Vortheil bieten soll, dass statt des schwerlöslichen Kaliumsulfats leichtlösliches Ammonsalz entsteht. An die Oxydation lässt sich nach Angabe Neumann's direct die Urantitration oder die von Woy (17) vorgeschlagene Bestimmung der Phosphorsäure anschliessen.

Die in den nachfolgenden Tabellen angeführten Zahlen sämmtlicher Bestimmungen sind Mittelwerthe von mindestens 2 gut übereinstimmenden Analysen.

Die in den verabfolgten Nahrungsmitteln enthaltenen Eiweiss-, Fett- und Kohlehydratmengen wurden behufs vorläufiger Schätzung der Nahrungszufuhr den bekannten König'schen Tabellen entnommen und

aus diesen Zahlen dann die zugeführten Calorien berechnet. Die Abgrenzung des Kothes wurde durch Kohlenemulsion (nach F. Müller) durchgeführt. Die Fäces haben wir, soweit sie einer Versuchsperiode angehörten, in einer grösseren Abdampfschale vereinigt und in schwefelsäurehaltigem Wasser gut verrührt am Wasserbade getrocknet. Dieser lufttrockene Koth, sowie die zu analysirenden festen Nahrungsmittel wurden bei 105 Grad C. im Trockenschrank zur Gewichtsconstanz gebracht. Die zur Untersuchung des Schinkens verwendeten Proben entnahmen wir den verschiedensten Theilen der Schinkenkeule. Thee und Gries war für die ganze Versuchsdauer in genügender Menge vorräthig. Die Milch reichte, im Eisschrank aufbewahrt, stets einige Tage. Auch der Schinken hielt sich, auf Eis gelagert, mehrere Tage genussfähig und wurde den Versuchsindividuen nur in möglichst fettfreien Schnitten verabfolgt. Die Zeitdauer, innerhalb welcher die gleiche Milch oder derselbe Schinken zur Verwendung kam, ist aus den Tabellen über die Einfuhr ersichtlich. Vom Sodawasser, Weissbrot, Wein und Thyreoidintabletten mussten naturgemäss nur Mittelwerthe aus mehreren Analysen zu Grunde gelegt werden.

Es ist wohl selbstverständlich, dass die Nahrungszufuhr täglich genau zugemessen wurde und die Excrete sorgfältig aufgefangen wurden. Die während der Versuche streng beaufsichtigten Patienten hielten die Kostordnung auch scharf ein. Die nicht unbedeutenden Schwankungen der Stickstoff- und Phosphorsäureeinfuhr entsprachen daher nicht einer ungleichmässigen Nahrungszufuhr, sondern dem verschiedenen Gehalt der Nahrungsmittel an Stickstoff und Phosphorsäure, einem bei derartigen Versuchen nur schwer zu umgehenden Fehler. Während der ganzen Versuchsdauer mussten die Patienten strenge Bettruhe einhalten.

1. Theresia Ob., 57 Jahre alt. In der Jugend „Blutarmuth". Vor etwa 5 Jahren litt sie einige Monate hindurch an reissenden Schmerzen in beiden Beinen, ohne dass irgend welche Schwellungen aufgetreten wären. Nach einer Periode völligen Wohlseins begann die linke Hand zu zittern und Gefühl von Steifheit in dieser Extremität wurde bemerkbar. Bald darauf traten dieselben beiden Symptome auch im linken Bein, dann — in geringerem Maasse — auch in den rechten Gliedmaassen auf. Seit etwa 2 Jahren bemerkt die Kranke langsam zunehmende Steifigkeit des ganzen Körpers, allmählich fällt ihr das Bücken schwer, dann das Aufstehen aus sitzender oder liegender Stellung, schliesslich jeder Lage- oder Stellungswechsel; auf abschüssigem Wege beginnt sie unwillkürlich zu laufen. Gleichzeitig Zunahme des Tremor, der bei willkürlichen Bewegungen an Intensität abnimmt und im Schlafe verschwindet. Grosse Mattigkeit, Hitzegefühl und Neigung zum Schwitzen. Seit Jugend kleine Struma, die seit $^1/_2$ Jahre gewachsen ist.

Status praesens. Viriler Habitus, femina barbata, nicht auffallend senil. Guter Ernährungszustand. Psyche nicht pathologisch eingeschränkt. Normaler Augenhintergrund. Gesicht starr, sehr deutliches Facialisphänomen, lebhafter Masseterenreflex. N. ulnaris und N. peroneus mechanisch nicht übererregbar. Sprache langsam, zögernd. Eigenthümlich starre Haltung des ganzen Körpers, die Gelenke in Beugestellung, die Hände in „Schreibfederhaltung". Beim Erheben aus dem Bette

äusserst langsame Bewegungen. In aufrechter Stellung wieder alle Gelenke gebeugt. Patientin geht mit kleinen Schritten und „gebundenen Füssen". Propulsion, Retropulsion. Starke Rigidität aller Muskeln. Rhythmischer Tremor, der bei psychischer Ruhe fast vollständig verschwindet und bei gewollten Bewegungen vorübergehend nachlässt. Keine Schmerzen, keine Contracturen. Sehnenphänomene normal. Sensibilität, Blasen- und Mastdarmfunction normal. Die Haut fühlt sich zeitweise heiss an, subjectives Hitzegefühl bei normaler Körpertemperatur. Colloidkropf von geringer Grösse. Herz nicht gross.

Der Stoffwechselversuch begann am 31. October mit folgender Nahrungszufuhr: 2 l Milch, 150 gr Schinken, 75 gr Gries (als Milchbrei), 135 gr Weizenbrot (= 3 Kipfel), $^1/_4$ l Thee aus 3 gr Theeblättern, 35 gr Zucker, 15 ccm Cognac, 250 ccm Wein, 1 Flasche Sodawasser.

Diese Nahrungsmittel entsprechen, nach den König'schen Tabellen berechnet, ungefähr 1972 Calorien, welche sich vertheilen auf

Eiweiss	521
Kohlenhydrate	1101
Fett	245
Alkohol	105
Zusammen	1972 Calorien.

Auf das Anfangsgewicht der Patientin von 60,7 kg gerechnet, ergibt sich pro Kilogramm Körpergewicht eine Zufuhr von 32,5 Calorien.

Nach einer dreitägigen Vorperiode begann die Untersuchung der Nahrungsmittel und Excrete am 3. November. Diese Periode umfasste sieben Tage; anschliessend erhielt die Patientin fünf Tage hindurch in steigender Zahl 4 bis 8 englische Thyreoidintabletten (Burroughs Wellcome & Comp.). Erscheinungen von Thyreoidismus stellten sich nicht ein. Der Harn war sowohl im Beginn als während der Schilddrüsenperiode frei von Eiweiss und Zucker. Stuhlentleerungen konnten bei der bestehenden hartnäckigen Obstipation meist nur mittelst kleiner Glycerinklysmen erzielt werden. Die Stühle waren geformt, ihre Abgrenzung für die einzelnen Perioden gelang vollständig. Die Tabellen 1 bis 8 enthalten die gewonnenen Versuchsergebnisse.

2. J. Osw., 57 Jahre alter Taglöhner. Mutter an einer Lungenerkrankung gestorben, sonst über seine Familie nichts bekannt. In der Kindheit ein Exanthem. Vor 5 Jahren „Influenza". Vor 2 Jahren begann zuerst die linke obere, dann die linke untere Extremität zu zittern, der Tremor ist seit $^1/_2$ Jahre so stark, dass der Kranke arbeitsunfähig wurde. Schlaf nicht gestört. Abnahme des Gedächtnisses; Sprechen erschwert. Lues geleugnet. Potatorium zugegeben. Seniles Aussehen.

Tabelle 1. (Ther. Ob.)

Harn vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	NaCl der Tagesmenge in gr	H_2SO_4 der Tagesmenge in gr	Kreatinin der Tagesmenge in gr
3. Nov.	4.	60,7	2300	1014	19,0785	2,0029	18,1700	3,4371	—
4. „	5.	60,9	Ein Theil des Harns ging verloren					—	—
5. „	6.	61,1	1845	1016	16,9187	2,2840	15,1290	2,7906	—
6. „	7.	61,3	2100	1015	19,2570	2,3487	16,8000	3,5154	—
7. „	8.	61,5	1700	1017	17,5525	2,4383	14,4500	3,4695	—
8. „	9.	61,6	2280	1014	18,4338	2,4916	15,5040	3,2451	0,7005
9. „	10.	61,4	2440	1012	18,5318	2,7706	15,1280	3,2891	0,6215
Mittel	—	—	2330	1015	18,2954	2,3893	15,8635	3,2911	0,6610

Tabelle 2. (Ther. Ob.)

Harn nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	NaCl der Tagesmenge in gr	H_2SO_4 der Tagesmenge in gr	Kreatinin der Tagesmenge in gr	Anzahl der Thyreoidintabletten
10. Nov.	11.	61,4	1820	1015	17,5812	2,6183	12,0120	3,1304	0,7159	4
11. „	12.	61,8	1670	1016	18,1195	2,5807	10,3540	3,4840	0,7077	6
12. „	13.	61,8	2500	1015	21,7000	3,2230	16,5000	3,9450	0,6055	8
13. „	14.	61,7	2040	1017	20,9202	3,0043	15,7080	3,7454	0,7531	8
14. „	15.	61,7	2100	1015	20,8740	2,8327	12,1800	4,0110	0,6059	8
Mittel	—	—	2026	1016	19,8390	2,8518	13,3508	3,6632	0,6776	—

Tabelle 3. (Ther. Ob.)

N-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thee	Thyreoidintabletten	Summe
3. Nov.	4.	12,5300	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	23,0216
4. „	5.	12,5300	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	23,0216
5. „	6.	12,5300	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	23,0216
6. „	7.	12,5300	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	23,0216
7. „	8.	12,5300	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	23,0216
8. „	9.	12,3550	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	22,8466
9. „	10.	12,3550	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	—	22,8466
10. „	11.	12,3550	7,6250	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	0,0420	22,8886
11. „	12.	11,2000	6,7038	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	0,0630	20,8334
12. „	13.	11,2000	6,7038	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	0,0840	20,8544
13. „	14.	11,2385	6,7038	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	0,0840	20,8929
14. „	15.	11,9700	6,7038	1,1322	1,6773	0,0263	0,0308	0,0840	21,6244

Tabelle 4. (Ther. Ob.)
P_2O_5-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thee	Sodawasser	Thyreoidintabletten	Summe
3. Nov.	4.	1,3660	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,2179
4. „	5.	1,3660	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,2179
5. „	6.	1,5368	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,3887
6. „	7.	1,5368	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,3887
7. „	8.	1,5368	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,3887
8. „	9.	1,4514	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,3033
9. „	10.	1,4514	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	—	3,3033
10. „	11.	1,4514	0,7078	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	0,0052	3,3085
11. „	12.	1,5368	0,6365	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	0,0078	3,3252
12. „	13.	1,5368	0,6365	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	0,0100	3,3278
13. „	14.	1,5453	0,6365	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	0,0104	3,3363
14. „	15.	1,7075	0,6365	0,3144	0,6159	0,1067	0,1067	0,0004	0,0104	3,4985

Tabelle 5. (Ther. Ob.)
N-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
3. Nov.	4.	23,0216	19,0785	0,6875	19,7660	+ 3,2556
4. „	5.	23,0216	—	0,6875	—	—
5. „	6.	23,0216	16,9187	0,6875	17,6062	+ 5,4154
6. „	7.	23,0216	19,2570	0,6875	19,9445	+ 3,0771
7. „	8.	23,0216	17,5525	0,6875	18,2400	+ 4,7816
8. „	9.	22,8466	18,4338	0,6875	19,1213	+ 3,7253
9. „	10.	22,8466	18,5318	0,6875	19,2193	+ 3,6273
Summe	—	160,8012	109,7723	4,8125	113,8973	+ 23,8823
Mittel	—	22,9716	18,2954	0,6875	18,9829	+ 3,9804

Tabelle 6. (Ther. Ob.)
N-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
10. Nov.	11.	22,8886	17,5812	0,7899	18,3711	+ 4,5175
11. „	12.	20,8334	18,1195	0,7899	18,9094	+ 1,9240
12. „	13.	20,8544	21,7000	0,7899	22,4899	— 1,6355
13. „	14.	20,8929	20,9202	0,7899	21,7101	— 0,8172
14. „	15.	21,6244	20,8740	0,7899	21,6639	— 0,0395
Summe	—	107,0937	99,1949	3,9495	103,1444	+ 3,9493
Mittel	—	21,4187	19,8390	0,7899	20,6289	+ 0,7898

Tabelle 7. (Ther. Ob.)
P_2O_5-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
3. Nov.	4.	3,2179	2,0029	3,1798	5,1827	— 1,9648
4. „	5.	3,2179	—	3,1798	—	—
5. „	6.	3,3887	2,2840	3,1798	5,4638	— 2,0751
6. „	7.	3,3887	2,3487	3,1798	5,5285	— 2,1398
7. „	8.	3,3887	2,4383	3,1798	5,6181	— 2,2294
8. „	9.	3,3033	2,4916	3,1798	5,6714	— 2,3681
9. „	10.	3,3033	2,7706	3,1798	5,9504	— 2,6471
Summe	—	23,2085	14,3361	22,2586	33,4149	— 13,4243
Mittel	—	3,3155	2,3893	3,1798	5.5691	— 2,2374

Tabelle 8. (Ther. Ob.)
P_2O_5-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
10. Nov.	11.	3,3085	2,6183	2,8703	5,4886	— 2,1801
11. „	12.	3,3252	2,5807	2,8703	5,4510	— 2,1258
12. „	13.	3,3278	3,2230	2,8703	6,0933	— 2,7655
13. „	14.	3,3363	3,0043	2,8703	5,8746	— 2,5383
14. „	15.	3,4985	2,8328	2,8703	5,7031	— 2,2046
Summe	—	16,7963	14,2591	14,3515	28,6106	— 11,8143
Mittel	—	3,3593	2,8518	2,8703	5,7221	— 2,3628

Geringgradige Arteriosclerose. Haut öfters geröthet, keine auffallende Schweissabsonderung. Keine Schlaflosigkeit. An der linken oberen Extremität beständiger, rhythmischer Schütteltremor. Geburtshelferstellung der Hand, Pillendrehen. Tremor nimmt bei gewollten Bewegungen ab, bei psychischer Erregung zu. Geringer Schütteltremor an der linken unteren Extremität, der beim Gehen völlig sistirt. Rumpf wird ebenfalls deutlich geschüttelt. Sprache langsam. Willkürliche Bewegungen erfolgen langsam und zögernd. Rigidität der Muskeln, links stärker als rechts. Propulsion angedeutet. Leicht gebeugte Körperhaltung.

Diese Versuchsperson erhielt bei einem Körpergewicht von 58,3 kg pro Tag und Kilogramm 34 Kalorien in folgender Nahrung: 2 l Milch, 120 gr fettfreier Schinken, 75 gr Gries, 135 gr Weizenbrod (= 3 Kipfel), $^1/_4$ l Thee aus 3 gr Theeblättern, 35 gr Zucker. 15 ccm Cognac, 500 ccm Wein, 1 Flasche (circa 1 l) Sodawasser.

Die hierdurch eingeführten 1988 Kalorien vertheilen sich folgendermaassen:

Eiweiss	490
Kohlenhydrate	1101
Fett	222
Alkohol	175
Zusammen	1988 Kalorien.

Am 19. November begann die vorgeschriebene Kostordnung. Vom 4. Tage dieser Vorperiode ab wurde der Stickstoffgehalt des Harnes bestimmt und da die tägliche Stickstoffausscheidung annähernd gleich blieb, die planmässige Untersuchung am 7. Tage begonnen. Die erste Periode umfasste vier, die Zeit der Thyreoidindarreichung (5—12 Tabletten) drei Tage. Auch bei diesem Patienten trat keine manifeste Reaction auf die Darreichung der Schilddrüsensubstanz ein, auch blieb der Harn während des ganzen Versuches frei von abnormen Bestandtheilen. Die Stuhlentleerungen waren regelmässig, der Koth geformt und gut abgrenzbar. Die Abgrenzung gelang am Beginn und Ende des ganzen Versuches gut, dagegen konnten die der Normal- und Schilddrüsenperiode zukommenden Antheile der Fäces nicht scharf von einander getrennt werden. Es musste deshalb hier der ganze Koth gesammelt, analysirt und die Werthe auf beide Perioden dem berechneten täglichen Durchschnitt entsprechend vertheilt werden. Der für den ersten Versuchsabschnitt allenfalls hieraus entstandene Fehler dürfte nicht gross sein, zur Beurtheilung der Thyreoidinwirkung kann dieser Kranke natürlich nur insoweit herangezogen werden, als Veränderungen in der Zusammensetzung des Harnes in Betracht kommen. Ueber den Verlauf des Versuches geben die Tabellen 9—16 Aufschluss.

Tabelle 9. (J. Osw.)

Harn vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	NaCl der Tagesmenge in gr	H_2SO_4 der Tagesmenge in gr	Kreatinin der Tagesmenge in gr
22. Nov.	1.	58,3	2620	1010	17,3313	—	—	—	—
23. „	2.	58,4	2840	1010	18,8860	—	—	—	—
24. „	3.	58,3	2980	1010	17,9396	—	—	—	—
25. „	4.	58,3	3180	1010	17,9193	2,2806	12,7200	3,4401	0,7611
26. „	5.	57,9	2910	1010	19,0459	2,2608	13,3860	3,9518	0,7026
27. „	6.	57,8	2780	1010	18,8762	2,3022	11,9540	3,7613	0,6213
28. „	7.	57,9	2540	1010	18,6246	2,0926	12,1920	3,7389	0,7639
Mittel	—	—	2840	1010	18,3747	2,2340	12,5630	3,7230	0,7122

Tabelle 10. (J. Osw.)

Harn nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	NaCl der Tagesmenge in gr	H_2SO_4 der Tagesmenge in gr	Kreatinin der Tagesmenge in gr	Anzahl der Thyreoidintabletten
29. Nov.	8	57,9	2680	1010	19,2290	2,0707	11,2560	3,6716	0,7363	5
30. „	9.	57,9	3160	1010	19,7310	2,6169	13,9040	3,6688	0,8049	8
1. Dec.	10.	57,5	2860	1011	21,1711	2,6737	13,1560	4,1670	0,8490	12
Mittel	—	—	2900	1010	20,0437	2,4538	12,7720	3,8358	0,7967	—

Tabelle 11. (J. Osw.)

N-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thee	Thyreoidintabletten	Summe
25. Nov.	4.	10,5000	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	—	19,5092
26. „	5.	10,5000	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	—	19,5092
27. „	6.	10,5000	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	—	19,5092
28. „	7.	12,0760	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	—	21,0852
29. „	8.	12,0760	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	0,0525	21,1377
30. „	9.	12,0760	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	0,0840	21,1692
1. Dec.	10.	11,9000	6,1164	1,1322	1,6773	0,0525	0,0308	0,1260	21,0352

Tabelle 12. (J. Osw.)

P_2O_5-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thee	Sodawasser	Thyreoidintabletten	Summe
25. Nov.	4.	2,0490	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	—	3,7985
26. „	5.	2,0490	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	—	3,7985
27. „	6.	2,0490	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	—	3,7985
28. „	7.	2,6466	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	—	4,3961
29. „	8.	2,6466	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	0,0065	4,4026
30. „	9.	2,6466	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	0,0104	4,4065
1. Dec.	10.	2,3905	0,4983	0,3144	0,6159	0,2134	0,1067	0,0008	0,0156	4,1556

Tabelle 13. (J. Osw.)

N-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
25. Nov.	4.	19,5092	17,9193	0,9649	18,8842	+ 0,6250
26. „	5.	19,5092	19,0459	0,9649	20,0108	— 0,5016
27. „	6.	19,5092	18,8762	0,9649	19,8411	— 0,3319
28. „	7.	21,0852	18,6246	0,9649	19,5895	+ 1,4957
	Summe	79,6128	74,4660	3,8596	78,3256	+ 1,2872
	Mittel	19,9032	18,6165	0,9649	19,5814	+ 0,3218

Tabelle 14. (J. Osw.)
N-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
29. Nov.	8.	21,1377	19,2290	0,9649	20,1939	+ 0,9438
30. „	9.	21,1692	19,7310	0,9649	20,6959	+ 0,4733
1. Dec.	10.	21,0352	21,1711	0,9649	22,1360	— 1,1008
	Summe	63,3421	60,1311	2,8947	63,0258	+ 0,3163
	Mittel	21,1140	20,0437	0,9649	21,0086	+ 0,1054

Tabelle 15. (J. Osw.)
P_2O_5-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
25. Nov.	4.	3,7985	2,2805	3,4550	5,7355	— 1,9370
26. „	5.	3,7985	2,2608	3,4550	5,7158	— 1,9173
27. „	6.	3,7985	2,3022	3,4550	5,7572	— 1,9587
28. „	7.	4,3961	2,0926	3,4550	5,5476	— 1,1515
	Summe	15,7916	8,9361	13,8200	22,7561	— 6,9645
	Mittel	3,9479	2,2340	3,4550	5,6890	— 1,7411

Tabelle 16. (J. Osw.)
P_2O_5-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
29. Nov.	8.	4,4026	2,0707	3,4550	5,5257	— 1,1231
30. „	9.	4,4065	2,6169	3,4550	6,0719	— 1,6654
1. Dec.	10.	4,1556	2,6737	3,4550	6,1287	— 1,9731
	Summe	12,9647	7,3613	10,3650	17,7263	— 4,7616
	Mittel	4,3216	2,4538	3,4550	5,9088	— 1,5872

3. Fr. Sen., 48 Jahre alt, ehemaliger Müller. Potator. Beginn der Krankheit vor 18 Jahren mit anfangs geringem, dann stärker werdendem Zittern an allen Extremitäten und Schwerbeweglichkeit derselben. Zunehmende Arbeitsuntüchtigkeit, durch welche der Kranke zur Ergreifung eines leichteren Berufes (Wäscher) genöthigt wurde, den er jedoch schliesslich auch nicht mehr versehen konnte. Propulsion. Seit mehreren Monaten Unfähigkeit zu gehen. Schlaflosigkeit. Hitzegefühl. Seniler Habitus. Normale Körpertemperatur. Keine höhergradige Arteriosclerose. Befund an den inneren Organen zeigt nichts Pathologisches. Patient ist apathisch; spricht langsam, schleppend. Starres, maskenartiges Gesicht. Agrypnie.

Der Kranke liegt beständig im Bette, kann sich nicht aufrichten, kaum seitwärts wenden. Starke Rigidität sämmtlicher Muskeln. Rhythmischer Tremor der Extremitäten, Pillendrehen; das Zittern nimmt bei intendirten Bewegungen zu. Wird der Patient aufgesetzt, so ergreift der Schüttel-tremor auch den Kopf und Rumpf. Aufgestellt stürzt er sofort nach rückwärts zusammen. Willkürliche Bewegungen der oberen Extremitäten erfolgen mit schneckenartiger Langsamkeit.

Der Stoffwechselversuch dauerte vom 9.—21. December und umfasste eine Vorperiode von sechs Tagen (9.—14. December), während welcher nur die Stickstoffausfuhr im Harn controlirt wurde, einen Zeitraum von vier Tagen (15.—18. December) bei genauer Stoffwechseluntersuchung ohne Medication und eine dreitägige Thyreoidinperiode (19.—21. December). Der Kranke erhielt täglich: $1^1/_2$ l Milch, 120 gr Schinken, 75 gr Gries, 90 gr Weizenbrod = 2 Kipfel), $^1/_4$ l Thee (aus 3 gr Theeblättern), 35 gr Zucker, 15 ccm Cognac, 250 ccm Wein, 1 Flasche (ca. 1 l) Sodawasser.

Diese Nahrungsstoffe entsprachen schätzungsweise 1583 Kalorien und zwar:

Eiweiss	402
Kohlenhydrate	890
Fett	186
Alkohol	105
Zusammen	1583 Kalorien.

Bei einem Anfangsgewicht von 50,2 kg erhielt demnach die Versuchsperson 31,5 Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht zugeführt. Auch von diesem Kranken wurde das Schilddrüsenpräparat ohne ersichtliche Folgeerscheinungen vertragen. Keine Albuminurie oder Glykosurie. Die Stuhlentleerung war unregelmässig und musste einigemale durch Glycerin gefördert werden; mit Ausnahme einer flüssigen Entleerung am 21. December war der Koth stets geformt. Die Abgrenzung gelang tadellos. Eine Uebersicht der Versuchsresultate geben die Tabellen 17—24.

Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels bei Paralysis agitans.

4. Fr. Str., 64jähriger Mann, weiss sich keiner schwereren Erkrankung zu erinnern, hat stets gut gelebt und ist kein Alkoholist. Die Krankheit begann im Jahre 1893 mit allmählich zunehmendem Zittern der Arme und Hände, später auch solchem der unteren Gliedmassen. Beim Gehen hatte er öfter das Gefühl, als ob er nach vorwärts fallen müsse; die Glieder wurden mehr und mehr schwer beweglich. Seine Körperhaltung ist stark gebeugt, das Kinn auf die Brust gesunken; er geht mit kleinen Schritten. Ausgesprochene Pro- und Retropulsion. Obere Extremitäten in allen Gelenken gebeugt, nur die Interphalangealgelenke gestreckt, der

Tabelle 17. (Fr. Sen.)

Harn vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	NaCl der Tagesmenge in gr	H_2SO_4 der Tagesmenge in gr	Kreatinin der Tagesmenge in gr
11. Dec.	3.	49,7	1800	1015	15,3090	—	—	—	—
12. „	4.	49,9	1700	1016	17,5525	—	—	—	—
13. „	5.	50,1	1760	1014	15,8312	—	—	—	—
14. „	6.	50,0	1700	1016	16,5410	—	—	—	—
15. „	7.	50,2	1600	1015	16,0944	1,9602	9,6000	3,0048	0,4761
16. „	8.	50,4	1640	1015	15,6128	2,1562	9,8400	3,0944	0,5939
17. „	9.	50,2	1760	1014	15,1536	1,9985	9,8560	3,0078	0,6356
18. „	10.	50,3	1650	1013	14,9573	2,1130	8,4150	2,7671	0,6456
Mittel		—	1700	1015	15,8815	2,0570	9,4278	2,9685	0,5878

Tabelle 18. (Fr. Sen.)

Harn nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	NaCl der Tagesmenge in gr	H_2SO_4 der Tagesmenge in gr	Kreatinin der Tagesmenge in gr	Anzahl der Thyreoidintabletten
19. Dec.	11.	50,3	1850	1012	14,6983	2,0217	9,2500	2,9877	0,5626	5
20. „	12.	50,2	1830	1013	15,4360	2,3748	8,9670	2,7212	0,6785	8
21. „	13.	50,0	1280	1015	14,2694	2,4043	7,6160	2,6611	0,6737	12
Mittel		—	1650	1013	14,8012	2,2669	8,6110	2,7900	0,6383	—

Tabelle 19. (Fr. Sen.)

N-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thee	Thyreoidintabletten	Summe
15. Dec.	7.	9,1350	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	—	17,2088
16. „	8.	9,1350	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	—	17,2088
17. „	9.	9,1350	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	—	17,2088
18. „	10.	8,5050	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	—	16,5788
19. „	11.	8,5050	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	0,0615	16,6403
20. „	12.	8,5050	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	0,0984	16,6772
21. „	13.	6,8250	5,7792	1,1193	1,1182	0,0263	0,0308	0,1476	15,0464

Tabelle 20. (Fr. Sen.)

P_2O_5-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thee	Sodawasser	Thyreoidintabletten	Summe
15. Dec.	7.	1,5368	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	—	2,8677
16. „	8.	1,5368	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	—	2,8677
17. „	9.	1,5368	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	—	2,8677
18. „	10.	1,1526	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	—	2,4835
19. „	11.	1,1526	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	0,0050	2,4885
20. „	12.	1,1526	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	0,0080	2,4915
21. „	13.	1,0245	0,4326	0,2739	0,4106	0,1067	0,1067	0,0004	0,0120	2,3674

Tabelle 21. (Fr. Sen.)

N-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
15. Dec.	7.	17,2088	16,0944	0,7051	16,7995	+ 0,4093
16. „	8.	17,2088	15,6128	0,7051	16,3179	+ 0,8909
17. „	9.	17,2088	15,1536	0,7051	15,8587	+ 1,3501
18. „	10.	16,5788	14,9573	0,7051	15,6624	+ 0,9164
	Summe	68,2052	61,8181	2,8204	64,6385	+ 3,5667
	Mittel	17,0513	15,4545	0,7051	16,1596	+ 0,8917

Tabelle 22. (Fr. Sen.)

N-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
19. Dec.	11.	16,6403	14,6983	0.8660	15,5643	+ 1,0760
20. „	12.	16,6772	15,4360	0,8660	16,3020	+ 0,3752
21. „	13.	15,0464	14,6944	0,8660	15,5604	— 0,5140
	Summe	48,3639	44,8287	2,5980	47,4267	+ 0,9372
	Mittel	16.1213	14,9429	0,8660	15,8089	+ 0,3124

Tabelle 23. (Fr. Sen.)

P_2O_5-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
15. Dec.	7.	2,8677	1,9602	2,4057	4,3659	— 1,4982
16. „	8.	2,8677	2,1562	2,4057	4,5619	— 1,6942
17. „	9.	2,8677	1,9985	2,4057	4,4042	— 1,5365
18. „	10.	2,4835	2,1130	2,4057	4,5187	— 2,0352
	Summe	11,0866	8,2279	9,6228	17,8507	— 6,7641
	Mittel	2,7716	2,0570	2,4057	4,4627	— 1,6911

Tabelle 24. (Fr. Sen.)
P_2O_5-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
19 Dec.	11.	2,4885	2,0217	2,5385	4,5602	— 2,0717
20. „	12.	2,4915	2,3748	2,5385	4,9133	— 2,4218
21. „	13.	2,3674	2,4042	2,5385	4,9427	— 2,5753
Summe		7,3474	6,8007	7,6155	14,4162	— 7,0688
Mittel		2,4491	2,2669	2,5385	4,8054	— 2,3563

Daumen adducirt. Drehende Bewegungen der Finger, grobes Schütteln der ganzen Gliedmasse. Beim Ergreifen und Festhalten eines Gegenstandes verschwindet der Tremor vollständig, ebenso bei gänzlicher körperlicher und seelischer Ruhe, während er bei psychischer Erregung ad maximum gesteigert wird. Dann betheiligen sich auch die unteren Extremitäten an demselben. In sitzender Stellung klopft der Kranke dann ganz rhythmisch mit den Fusssohlen auf den Boden. Der Kopf bleibt immer ruhig. Langsame Bewegungen, der Patient ist ausser Stande, sich ohne Hilfe im Bette umzudrehen oder zu erheben. Ausgesprochene Rigidität aller Muskeln. Sprache langsam. Schlaflosigkeit. Hitzegefühl. Arteriosclerose. Herz in seinem linken Abschnitte vergrössert. Klingender zweiter Aortenton. Lungen nicht gebläht, keine Bronchitis. Harnmenge 950 bis 1150 ccm in 24 Stunden. Specifisches Gewicht um 1020.

Der Kranke, welcher durch einige Vorversuche für die Athmung am neuen Zuntz-Geppert'schen Apparate (18) eingeübt worden war, hatte am 17. März ein Körpergewicht von 54,3 Kilogramm. In allen Respirationsversuchen war derselbe seit 16 Stunden nüchtern, er nahm stets halb aufrechte Rückenlage ein. Immer liessen wir ihn 30 Minuten lang durch die Gasuhr athmen, bevor wir den Versuch begannen. Jeder solcher dauerte 1 Stunde, während welcher wir vier Gasproben (Doppelproben), nämlich alle 15 Minuten eine, in der bekannten Weise auffingen und analysirten. Jede Gasentnahme dauerte 5—10 Minuten, je nach der Grösse des Athemvolums und der Respirationsfrequenz. Die Gasuhr wurde ebenfalls alle 15 Minuten abgelesen. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 25 enthalten.

II. Stoffwechselversuche bei „gesunden" Greisen.

5. M. St., 76jährige Tagelöhnerin. Ueber hereditäre Verhältnisse nichts eruirbar. Stets gesund gewesen, Menses seit dem 18. Lebensjahre stets regelmässig. Kein Partus. Climax im 60. Lebensjahre. Vor 2 Jahren „Influenza" mit 3tägigem Krankenlager. Seit 1 Jahre soll sie an „Gicht" leiden: leichte Schmerzen in den unteren Extremitäten. Diese und die (ihrem Alter entsprechende) Schwäche führten sie ins

Tabelle 25. (Fr. Str.)

Versuchsnummer	Datum	Ventilationsgrösse pro Minute in ccm	Respirationsfrequenz	Durchschnittliche Respirationstiefe in ccm	Volumprocentische Zusammensetzung der Respirationsluft	Procentisches Sauerstoffdeficit	pro Minute und Kilogramm: ausgeschiedene CO_2 ccm	pro Minute und Kilogramm: aufgenommener O ccm	Respirator. Quotient	Bemerkungen
I.	15. III. 1898	5948	15—16	370	N : 80,55 O : 17,02 CO_2 : 2,43	4,32	2,66	4,73	0,562	Mässig starker Tremor
II.	17. III.	5710	18—19	309	N : 80,34 O : 17,18 CO_2 : 2,48	4,12	2,60	4,33	0,602	Wechselnder, ziemlich starker Tremor
III.	18. III.	8990	17—20	490	N : 80,5 O : 16,5 CO_2 : 3,0	4,83	4,96	7,99	0,621	Sehr starkes Schütteln
IV.	19. III.	6927	17—19	365	N : 80,57 O : 17,30 NO_2 : 2,13	4,05	2,71	5,16	0,526	Geringer, zum Schluss wechselnder Tremor
V.	20. III.	5795	17	340	N : 80,49 O : 17,03 CO_2 : 2,48	4,30	2,65	4,59	0,576	Sehr ruhig, zeitweise schlafend

In allen Versuchen seit 16 Stunden nüchtern.

Krankenhaus. Mittelgross, kräftiger Knochenbau; Ernährungszustand, Muskelbestand dem Alter entsprechend gut. Keine Struma. Beide Kniegelenke mässig schmerzhaft, nicht vollständig zu strecken. Thorax symmetrisch, kurz, ziemlich breit. Lungenbefund bis auf spärliche trockene Rasselgeräusche normal. Herzdämpfung innerhalb der normalen Grenzen. Puls 72 bis 80, gut gespannt, rhythmisch. Leber und Milz nicht pathologisch; Harnbefund siehe Tabellen. Obstipation. Kein Tremor.

Die Nahrung dieser Versuchsperson (M. St.) bestand aus $1^1/_4$ l Milch, 100 gr Schinken, 75 gr Gries, 90 gr Weizenbrod (= 2 Kipfel), 20 gr Zucker, 250 ccm Wein.

Die Kalorienzufuhr betrug demnach ungefähr 1347 Kalorien, welche sich vertheilen auf:

Eiweiss	344
Kohlenhydrate	775
Fett	158
Alkohol	70
Zusammen	1347 Kalorien.

Da die Kranke 45,3 kg wog, so erhielt sie 29,7 Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht und Tag.

Die gleichmässige Ernährung begann am 1. März, der exacte Stoffwechselversuch am 6. März, während vom 12.—16. März die Periode der Schilddrüsenzufuhr währte. Tabellen 26—33 geben eine Uebersicht der Versuchsresultate.

6. S. Kr., 81jähriger Knecht, der ohne bekannte Ursache seit 3 Wochen hustet. War niemals ernstlich krank und hat bis zu seinem Eintritt in das Krankenhaus schwere Arbeit verrichtet. Rüstiger Greis,

Tabelle 26. (M. St.)

Harn vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr
3. März	1.	45,0	1080	1020	12,9654	—
4. „	2.	45,1	1100	1018	12,3200	—
5. „	3.	45,2	1190	1017	11,8286	—
6. „	4.	45,3	1170	1016	11,9983	1,0488
7. „	5.	45,5	1230	1015	12,0971	1,1131
8. „	6.	45,4	1370	1015	13,0424	1,0059
9. „	7.	45,3	1160	1015	11,9364	1,0201
10. „	8.	45,5	1310	1014	12,1961	1,4372
11. „	9.	45,4	1210	1015	12,6203	1,6322
Mittel		—	1200	1016	12,2338	1,2095

Tabelle 27. (M. St.)

Harn nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	Anzahl der Thyreoidintabletten
12. März	10.	45,6	1350	1015	13,3245	1,6889	6
13. „	11.	45,5	1480	1015	14,5040	2,0912	8
14. „	12.	45,3	1380	1016	14,8764	1,6960	10
15. „	13.	45,1	1080	1021	14,6664	2,1114	10
16. „	14.	45,0	1070	1021	16,3282	1,8725	10
Mittel		—	1270	1018	14,7399	1,8921	—

Tabelle 28. (M. St.)

N.Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thyreoidintabletten	Summe
6. März	4.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
7. „	5.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
8. „	6.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
9. „	7.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
10. „	8.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
11. „	9.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
12. „	10.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,0684	14,7148
13. „	11.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,0912	14,7376
14. „	12.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,1140	14,7604
15. „	13.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,1140	14,7604
16. „	14.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,1140	14,7604

Tabelle 29. (M. St.)

P_2O_5-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Sodawasser	Thyreoidintabletten	Summe
6. März	4.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
7. „	5.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
8. „	6.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
9. „	7.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
10. „	8.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
11. „	9.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
12. „	10.	1,1739	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0078	2,3717
13. „	11.	1,1739	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0104	2,3743
14. „	12.	1,1739	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0130	2,3769
15. „	13.	0,8537	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0130	2,0567
16. „	14.	0,8537	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0130	2,0567

Tabelle 30. (M. St.)

N-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten. N in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
6. März	4.	14,3777	11,9983	0,7155	12,7138	+ 1,6639
7. „	5.	14,3777	12,0971	0,7155	12,8126	+ 1,5651
8. „	6.	14,3777	13,0424	0,7155	13,7579	+ 0,6198
9. „	7.	14,3777	11,9364	0,7155	12,6519	+ 1,7258
10. „	8.	14,3777	12,1961	0,7155	12,9116	+ 1,4661
11. „	9.	14,3777	12,6203	0,7155	13,3358	+ 1,0419
Summe		86,2662	73,8906	4,2930	78,1836	+ 8,0826
Mittel		14,3777	12,3151	0,7155	13,0306	+ 1,3471

Tabelle 31. (M. St.)

N-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten. N in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
12. März	10.	14,7148	13,3245	0,5998	13,9243	+ 0,7905
13. „	11.	14,7376	14,5040	0,5998	15,1038	— 0,3662
14. „	12.	14,7604	14,8764	0,5998	15,4762	— 0,7158
15. „	13.	14,7604	14,6664	0,5998	15,2662	— 0,5058
16. „	14.	14,7604	16,3282	0,5998	16,9280	— 2,1676
Summe		73,7336	73,6995	2,9990	76,6985	— 2,9649
Mittel		14,7467	14,7399	0,5998	15,3397	— 0,5930

Tabelle 32. (M. St.)

P_2O_5-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten. P_2O_5 in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
6. März	4.	2,0906	1,0488	3,7702	4,8190	— 2,7284
7. „	5.	2,0906	1,1131	3,7702	4,8833	— 2,7927
8. „	6.	2,0906	1,0059	3,7702	4,7761	— 2,6855
9. „	7.	2,0906	1,0201	3,7702	4,7903	— 2,6997
10. „	8.	2,0906	1,4372	3,7702	5,2074	— 3,1168
11. „	9.	2,0906	1,6322	3,7702	5,4024	— 3,3118
Summe		12,5436	7,2573	22,6212	29,8785	— 17,3349
Mittel		2,0906	1,2095	3,7702	4,9797	— 2,8891

Tabelle 33. (M. St.)
P_2O_5-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten. P_2O_5 in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
12. März	10.	2,3717	1,6885	2,3958	4,0843	— 1,7126
13. „	11.	2,3743	2,0912	2,3958	4,4870	— 2,1127
14. „	12.	2,3769	1,6966	2,3958	4,0924	— 1,7155
15. „	13.	2,0567	2,1115	2,3958	4,5073	— 2,4506
16. „	14.	2,0567	1,8727	2,3958	4,2685	— 2,2118
Summe		11,2363	9,4605	11,9790	21,4395	— 10,2032
Mittel		2,2473	1,8921	2,3958	4,2879	— 2,0406

welcher im Beginn der Beobachtung an mässiggradiger Bronchitis litt, von der jedoch zur Zeit des Versuches nur ein geringer Rest vorhanden ist; hat keinen Tremor. Niemals Fieber, wenig Auswurf. Keine Struma. Arteriosclerose, Herz etwas nach links vergrössert; keinerlei Stauungserscheinungen. Appetit und Stuhlgang normal, ebenso die Harnentleerung.

Der Greis S. Kr. erhielt genau dieselbe Nahrung wie die Versuchsperson 5. Somit zusammen 1347 Kalorien und auf 1 kg seines Körpergewichtes von 44,4 kg 30,3 Kalorien. Der Versuch wurde parallel dem 5. durchgeführt, es währte die Vorperiode wiederum 5 Tage, der erste Versuchsabschnitt 4, der zweite 5 Tage.

Der Harn enthielt bei beiden Kranken (5. und 6.) während der ganzen Versuchsdauer weder Eiweiss noch Zucker. Die Stuhlentleerungen erfolgten stets spontan, die Fäces waren geformt und gut abgegrenzt. Folgeerscheinungen des Thyreoidins am Gefässapparat traten nicht ein, dagegen bei beiden Greisen eine Abnahme des Körpergewichtes, die aus den Tabellen 27 und 35 ersichtlich ist. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in den Tabellen 34—41 zusammengefasst.

Tabelle 34. (S. Kr.)
Harn vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr
3. März	1.	44,8	1400	1013	11,6530	—
4. „	2.	44,4	1200	1016	11,2140	—
5. „	3.	44,5	1200	1015	10,5840	—
6. „	4.	44,4	1280	1014	12,1856	1,2349
7. „	5.	44,6	1340	1015	12,1856	1,4586
8 „	6.	44,2	1100	1015	11,7810	1,3805
9 „	7.	44,5	1360	1014	13,2328	1,3527
Mittel		—	1270	1015	11,8337	1,3567

Tabelle 35. (S. Kr.)

Harn nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.

Datum	Versuchstag	Körpergewicht	Tagesmenge des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	N der Tagesmenge in gr	P_2O_5 der Tagesmenge in gr	Anzahl der Thyreoidintabletten
10. März	8.	44,6	1600	1012	13,4400	1,5641	6
11. „	9.	44,1	1870	1010	12,6973	1,5486	8
12. „	10.	43,4	1250	1015	13,3875	1,6435	8
13. „	11.	43,3	1190	1017	14,6608	1,9405	10
14. „	12.	42,9	1010	1020	14,2107	1,9617	10
Mittel		—	1384	1015	13,6793	1,7317	—

Tabelle 36. (S. Kr.)

N-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Thyreoidintabletten	Summe
6. März	4.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
7. „	5.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
8. „	6.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
9. „	7.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	—	14,3777
10. „	8.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	0,0684	14,4461
11. „	9.	7,6125	4,4751	1,1456	1,1182	0,0263	0,0912	14,4689
12. „	10.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,0912	14,7376
13. „	11.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,1140	14,7604
14. „	12.	7,8750	4,4813	1,1456	1,1182	0,0263	0,1140	14,7604

Tabelle 37. (S. Kr.)

P_2O_5-Einfuhr in gr.

Datum	Versuchstag	Milch	Schinken	Gries	Kipfel	Wein	Sodawasser	Thyreoidintabletten	Summe
6. März	4.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
7. „	5.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
8. „	6.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
9. „	7.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	—	2,0906
10. „	8.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0078	2,0984
11. „	9.	0,8537	0,4334	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0104	2,1010
12. „	10.	1,1739	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0104	2,3743
13. „	11.	1,1739	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0130	2,3769
14. „	12.	1,1739	0,3865	0,2858	0,4106	0,1067	0,0004	0,0130	2,3769

Tabelle 38. (S. Kr.)

N-Bilanz vor Verabreichung der Tyreoidintabletten.
N in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
6. März	4.	14,3777	12,1856	0,8246	13,0102	+ 1,3675
7. „	5.	14,3777	12,8506	0,8246	13,6752	+ 0,7025
8. „	6.	14,3777	11,7810	0,8246	12,6056	+ 1,7721
9. „	7.	14,3777	13,2328	0,8246	14,0574	+ 0,3203
Summe		57,5108	50,0500	3,2984	53,3484	+ 4,1624
Mittel		14,3777	12,5125	0,8246	13,3371	+ 1,0406

Tabelle 39. (S. Kr.)

N-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten.
N in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
10. März	8.	14,4461	13,4400	0,8368	14,2768	+ 0,1693
11. „	9.	14,4689	12,6973	0,8368	13,5341	+ 0,9348
12. „	10.	14,7376	13,3875	0,8368	14,2243	+ 0,5133
13. „	11.	14,7604	14,6608	0,8368	15,4976	— 0,7372
14. „	12.	14,7604	14,2107	0,8368	15,0475	— 0,2871
Summe		73,1734	68,3963	4,1840	72,5803	+ 0,5931
Mittel		14,6347	13,6793	0,8368	14,5161	+ 0,1186

Tabelle 40. (S. Kr.)

P_2O_5-Bilanz vor Verabreichung der Thyreoidintabletten.
P_2O_5 in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
6. März	4.	2,0906	1,2349	2,5346	3,7695	— 1,6789
7. „	5.	2,0906	1,4586	2,5346	3,9932	— 1,9026
8. „	6.	2,0906	1,3805	2,5346	3,9151	— 1,8245
9. „	7.	2,0906	1,3527	2,5346	3,8873	— 1,7967
Summe		8,3624	5,4267	10,1384	15,5651	— 7,2027
Mittel		2,0906	1,3567	2,5346	3,8913	— 1,8007

Tabelle 41.
P_2O_5-Bilanz nach Verabreichung der Thyreoidintabletten. P_2O_5 in gr.

Datum	Versuchstag	Gesammt-Einfuhr	Harn	Koth	Gesammt-Ausfuhr	Bilanz
10. März	8.	2,0984	1,5641	2,4873	4,0514	— 1,9530
11. „	9.	2,1010	1,5486	2,4873	4,0359	— 1,9349
12. „	10.	2,3743	1,6435	2,4873	4,1308	— 1,7565
13. „	11.	2,3769	1,9405	2,4873	4,4278	— 2,0509
14. „	12.	2,3769	1,9617	2,4873	4,4490	— 2,0721
Summe		11,3275	8,6584	12,4365	21,0949	— 9,7674
Mittel		2,2655	1,7317	2,4873	4,2190	— 1,9535

III. Discussion der Versuchsergebnisse.

Harnmenge.

Aus der flüchtigen Betrachtung der Harnmengen unserer Kranken könnte ohne Weiteres eine volle Bestätigung der von Chéron (3) für die Paralysis agitans als Kennzeichen angegebenen Polyurie gefolgert werden. In der That sind dieselben gross, zum Theil sogar auffallend hoch. Jedoch muss natürlich berücksichtigt werden, ob die Harnfluth nicht künstlich durch abnorm grosse Flüssigkeitszufuhr verursacht wurde; bei solcher Betrachtung zeigt sich wirklich, dass die Wassereinfuhr, wie die an anderer Stelle mitgetheilte Kostordnung und nebenstehende Uebersichtstabelle (Tabelle 42) ausweisen, bei unseren Versuchsindividuen ebenfalls bedeutend war. In die Tabelle wurden nur die Mengen der gereichten flüssigen Nahrungsmittel (Milch, Wein, Thee, Sodawasser) ohne Abzug ihres Trockenrückstandes als Flüssigkeitszufuhr eingestellt, andererseits der Wassergehalt der festen Speisen (Schinken, Semmel, Gries) nicht eingerechnet. Eine zweckmässige Ergänzung dieser Daten sind die Harnmessungen, welche bei denselben Kranken, während sie die Durchschnittskrankenkost genossen und nach Bedürfniss tranken, vorgenommen wurden.

In siebentägiger Beobachtung wurde bei Th. Ob. (Fall I) eine durchschnittliche Tagesmenge von 1150 ccm Harn gefunden, J. Osw. (Fall II) liess innerhalb vier Tagen 1600 ccm Urin pro die und für Fr. Sen. (Fall III) berechnet sich aus einer Beobachtungsreihe von 44 Tagen ein tägliches Mittel von 1000 ccm Harn. Bei dem Kranken Franz Str. (Versuch IV) betrug die durchschnittliche tägliche Harnmenge 1050 ccm. Demnach dürfte die Harnsecretion von I und III. (ebenso wie IV) als nicht von der Norm abweichend zu be-

zeichnen sein, denn diese Kranken entleerten während des Stoffwechselversuches procentisch ebenso viel des aufgenommenen Wassers durch die Nieren wie die Gesunden V und VI. Auch unter Zugrundelegung der Annahme, dass auf 1 Kilogramm Körpergewicht und 1 Stunde 1 ccm Harn zu rechnen und hiervon bei Greisen $^1/_6$ in Abzug zu bringen sei (Neubauer-Vogel (19)), weichen bei mittlerer Flüssigkeitszufuhr die Harnmengen dieser zwei Personen nicht vom Gesundhaften ab. Dagegen muss wohl für den Kranken II (J. Osw.), der 75 v. H. des genossenen Wassers im Harn ausschied und auch mehr Harn entleerte, als nach der letztgenannten Formel zu schätzen wäre, das Bestehen von Polyurie angenommen werden. Unsere und die Angaben anderer Beobachter zusammenfassend wird man sagen können, dass bei Parkinson'scher Krankheit Polyurie zwar kein regelmässiger Befund (Chéron (3), Gauthier (7)) ist, aber doch wirklich und zwar nicht zu selten vorkommt, ohne dass jedoch ein ursächlicher Zusammenhang behauptet werden soll; die Berücksichtigung des Nierenbefundes (Arteriosclerose) bei allfälligen Sectionen wird hier noch zweckdienlich sein.

Tabelle 42.

Versuchszahl	Name	Zahl der Beobachtungstage	Datum	Flüssigkeitszufuhr*) in ccm	Harnmenge in ccm	Specif. Gewicht des Harnes	Bemerkung
I.	Th. Ob.	10	31. Oct. — 9. Nov.	3500	1940	1014	*) Milch, Wein, Thee, Sodawasser. Der Wassergehalt der festen Nahrungsmittel wurde nicht beigerechnet.
II.	J. Osw.	10	19.—28. Nov.	3750	2836	1010	
III.	Fr. Sen.	10	9.—18. Dec.	3000	1720	1015	
V.	M. Sti.	9	3.—11. März	2500	1200	1016	
VI.	S. Kr.	7	3.—9. März	2500	1280	1014	

Kalorien- und Stickstoffumsatz.

Bei einer Kalorienzufuhr von 31,5 (Fall III) beziehungsweise 32,5 (Fall I) und 34 Kalorien (Fall II) für das Kilogramm Körpergewicht und den Tag waren unsere drei Kranken, die im 57.—58. Lebensjahre standen, nach Maassgabe des Körpergewichtes nahezu im Gleichgewicht. Genau genommen erzielten wir bei der ersten eine Zunahme von 700 gr, bei dem dritten eine solche von 300 gr, während der zweite eine Abnahme von 300 gr an Körpersubstanz erlitt.

v. Limbeck's (20) gesunde Greisinnen, welche im Alter von 79 und 81 Jahren standen, verhielten sich bei ungefähr derselben

Kalorienzufuhr (33—34 Kalorien pro Kilogramm und Tag) ganz analog, d. h. sie nahmen um 200—400 gr zu. Unseren beiden greisen Controlpersonen, von denen die eine 76, die andere 81 Jahre alt war, führten wir täglich rund 30 Kalorien auf das Kilogramm Körpergewicht zu und sahen bei ihnen einen leichten Ansatz von insgesammt 100 bezw. 400 gr. Dieser Vergleich lehrt, dass die Kranken trotz ihres Muskelspasmus und beständigen Zitterns annähernd mit derselben Kalorienzahl ihr Auslangen fanden, wie gleichalterige Gesunde und jedenfalls weniger verbrauchten als im mittleren Alter stehende oder gar Muskelarbeit verrichtende Menschen. Gerade mit Bezug auf diesen Punkt erscheint es ferner wichtig, zu betonen, dass die genannte Kaloriensumme nur zu einem geringen Theile durch Kohlehydrate (deren rund nur 250 gr verabfolgt wurden) gedeckt erscheint. Die Eiweiss- beziehungsweise Stickstoffzufuhr hatten wir in unseren Versuchen hoch gewählt. Sie betrug im ersten Falle 23 gr N, im zweiten 20 gr N, im dritten 17 gr N. Alle drei Personen setzten bei dieser eiweissreichen Kost Stickstoff an und zwar die erste täglich durchschnittlich 3,98 gr N, die zweite 0,32 gr N und die dritte 0,89 gr N. Die gesunden Vergleichsmenschen (Greise), deren Gewicht geringer war, hielten bei einer kleineren Stickstoffzufuhr (14 gr pro die) im Durchschnitt 1,35 gr resp. 1,04 gr N täglich zurück. (Die diesbezügliche Gesammtübersicht über die Versuchsresultate gibt Tabelle 43.)

Tabelle 43.

Versuch	Name und Alter	Versuchstage in Tagen	Tägl. Kalorienzufuhr pro kg Körpergewicht	N-Bilanz in gr	Eiweissansatz in gr	Muskelfleischansatz in gr	N-Bilanz in gr	Eiweissansatz in gr	Muskelfleischansatz in gr	Körpergewichtsschwankung in kg
				durchschnittlich pro die			während des ganzen Versuchs			
I.	Th. Ob. 57 J.	6	32,5	+ 3,9804	+ 24,8775	+ 119,4	+ 23,8823	+ 149,26	+ 716,4	+ 0,7
II.	J. Osw. 57 J.	4	34,0	+ 0,3218	+ 2,0112	+ 9,7	+ 1,2872	+ 8,04	+ 38,6	− 0,4
III.	Fr. Sen. 58 J.	4	31,5	+ 0,8917	+ 5,5731	+ 26,8	+ 3,5667	+ 22,29	+ 107,0	+ 0,1
V.	M. Sti. 76 J.	6	29,7	+ 1,3471	+ 8,4194	+ 40,4	+ 8,0826	+ 50,52	+ 242,5	+ 0,1
VI.	S. Kr. 81 J.	4	30,3	+ 1,0406	+ 6,5037	+ 31,2	+ 4,1624	+ 26,01	+ 124,9	+ 0,1

v. Limbeck reichte den beiden schon erwähnten Greisinnen, deren Gewicht nur 37—38 kg betrug, rund 11 gr Stickstoff und erzielte dabei eine positive Bilanz von 1,4—1,9 und 2,8 gr N täglich. Stellt man das Körpergewicht in Rechnung, so ergibt sich,

dass die Stickstoffzufuhr auf das Kilogramm berechnet bei zwei der Kranken nur unmerklich grösser war als bei unseren undv. Limbeck's Greisen, während die erste Patientin, wenn auch nicht bedeutend, doch etwas mehr Stickstoff erhielt, aber dafür wesentlich mehr zurückbehielt. Somit kann geschlossen werden, dass bei den Kranken mit Paralysis agitans unter ungefähr denselben Bedingungen Eiweissansatz erreicht werden konnte, wie bei normalen Individuen des gleichen Lebensalters. In Tabelle 43 ist ersichtlich gemacht, dass der Stickstoffansatz, als Muskelfleisch gerechnet. mit Ausnahme des 2. Versuches auch der Körpergewichtszunahme entspricht.

Man darf sich natürlich keineswegs verhehlen, dass bei einer solchen Gegenüberstellung von bei Kranken erhaltenen Werthen mit „normalen Durchschnittszahlen" nur gröbere Aenderungen des Eiweissumsatzes halbwegs sicher erkannt werden könnten. Eine analoge Untersuchung bei heilbaren Formen diffuser Krampfkrankheiten würde, wegen der Möglichkeit des Vergleiches mit demselben gesunden Individuum, eine werthvolle Ergänzung nach dieser Richtung auch zur Beurtheilung solcher Fälle geben, welche ihrer Natur nach einen derartigen directen Vergleich ausschliessen. Für die Chorea liegen wirklich einige in diesem Sinne angestellte Versuche vor, doch gestatten sie, weil die Ergebnisse ganz widersprechend sind, kein abschliessendes Urtheil (Seifert (21), de Renzi (22) Eulenburg (23)). Wenn nach Maassgabe einschlägiger physiologischer Erfahrungen überhaupt nur solche Muskelarbeit, die zu starker Dyspnoe führt, gesteigerten Eiweisszerfall bedingt, kann das Fehlen eines solchen bei diesen Kranken allerdings nicht überraschen. Merkwürdig und völlig unerklärt bleibt bei den Patienten mit Schüttellähmung eben gerade dieses Ausbleiben der Hyperpnoe. trotzdem dieselben unzweifelhaft andauernd eine Muskelarbeit leisten. die bei Gesunden gewiss schon in relativ kurzer Zeit eine solche zur Folge haben würde!

Von vornherein stünde dem gegenüber nach allen physiologischen Erfahrungen zu erwarten, dass der oxydative Gesammtstoffwechsel in Folge der Schüttelbewegungen bedeutend wächst, weil ja bekanntlich Muskelleistungen jeder Art denselben am mächtigsten beeinflussen. Die bereits besprochene geringe Kaloriensumme, mit welcher unsere Kranken ihren Stoffhaushalt zu decken vermochten. spricht scheinbar gegen diese aprioristische Annahme. Es muss jedoch auch bedacht werden, wie misslich hier die Heranziehung physiologischer Mittelwerthe ist, umsomehr, als der Schwellenwerth

des Kalorienbedürfnisses nicht zitternder Greise keineswegs genügend bekannt ist und vielleicht niedriger liegt, als wir nach den bisherigen Erfahrungen (v. Limbeck's und eigener) annahmen. Genaueren Einblick in diese Verhältnisse kann die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels geben. Bereits Magnus-Levy (24) hat in diesem Sinne seine Aufmerksamkeit dem Zittern und erhöhten Muskeltonus der Basedow-Kranken zugewendet, doch haben, wie er sagt, seine „spärlichen Versuche noch kein bestimmtes Resultat gezeitigt". Ueber die Paralysis agitans sagt Magnus-Levy an derselben Stelle: „es fällt (nach Hyoscineinspritzungen), wie ich an 3 solchen Kranken constatiren konnte, der durch die groben Bewegungen naturgemäss weit über die Norm gesteigerte Gaswechsel auf viel niedrigere, annähernd normale Werthe". Wir hatten selbst nur Gelegenheit an einem (vierten) Kranken mit dem ausgesprochenen Bilde der Paralysis agitans Gaswechselversuche nach dem Zuntz-Geppert'schen Verfahren zu unternehmen. Dieselben lehrten, dass sowohl Sauerstoffaufnahme als Kohlensäureproduction um so grösser waren, je stärker bei diesem Manne während der jeweiligen Versuchsdauer (1 Stunde) der Schütteltremor vorhanden war. Bei intensivem Schütteln war der Gaswechsel, an Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung gemessen, auch absolut bedeutend erhöht, in relativer Ruhe dagegen (der Patient schlummerte während eines Versuches) erschien er nicht wesentlich vom normalen abweichend. So lange dieser sich in relativer Patient Muskelruhe befand, überstieg seine Ventilationsgrösse nicht jene nicht zitternder Greise (Magnus-Levy (25)). Natürlich war Zunahme des Tremor auch Ursache eines Wachsens der Ventilationsgrösse, so dass diese umso grösser wurde, je stärker bei dem Manne während der jeweiligen Versuchsdauer (1 Stunde) der Schütteltremor vorhanden war. Keineswegs aber war dieses Anwachsen jenem gewaltigen Steigen der Lungenlüftung vergleichbar, wie wir es bei ähnlich langdauernder anderweitiger, gewollter Muskelarbeit zu sehen gewohnt sind. Die characteristische Wirkung ermüdender Muskelarbeit auf Athmungsmechanik und -chemismus, die Ueberventilation (Ansteigen des geathmeten Luftvolums bei mangelhafter Ausnützung des Sauerstoffes) fehlt in diesen Versuchen vollständig.

Der gesteigerte Tonus der Muskeln, der auch in unserem Falle sehr ausgeprägt vorhanden war, kommt also nicht in einem erhöhten Stoffumsatz zum gröberen Ausdruck, der manifeste Tremor jedoch führt zu ähnlichen Veränderungen des Gaswechsels wie gewöhnliche Muskelarbeit. Ob dabei die Erhöhung desselben ent-

sprechend der letzteren wächst, kann natürlich mangels jeglichen Maasses für diese Arbeit nicht, auch nur annähernd, beurtheilt werden. Angesichts der fehlenden oder wenigstens sehr geringen Steigerung der Oxydationen in, doch nur relativer, Muskelruhe (bei fortdauerndem Spasmus) und des kleinen Gesammtkalorienumsatzes, der trotz der betonten Mängel seiner Schätzung gröbere Ausschläge doch erkennen lassen müsste, angesichts ferner des Ausbleibens von Hyperpnoe und der subjectiven Ermüdung, wird man jedoch kaum mit der Ansicht fehlgehen, dass die Kranken ihre Schüttelbewegungen weit sparsamer auszuführen vermögen, als ähnliche Bewegungen willkürlich geleistet werden könnten. Vielleicht ist übrigens gerade diese Sparsamkeit mit eine von den maassgebenden Ursachen für das Fehlen der Ermüdung.

Phosphorsäurestoffwechsel.

Da, wie bereits erwähnt, mehrere Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen eine vermehrte Phosphatausscheidung als pathognostisch für die Paralysis agitans angenommen haben, jedoch ohne den Koth, dessen Analyse für den Phosphorsäurestoffwechsel nicht umgangen werden kann, zu berücksichtigen, beabsichtigten wir von vornherein, diese Frage durch vollständige Phosphorsäurestoffwechselversuche zu beantworten und prüften nicht nur den Harn, sondern auch die Fäces und die Nahrungsmittel auf ihren Phosphorsäuregehalt. Doch machten auch wir, mangels einer geeigneten Methode, keinen Unterschied zwischen der an Mineralien gebundenen und der organischen P_2O_5.

Die Ausscheidung der Phosphorsäure in unseren Versuchen ist aus Tabelle 44 und 45 ersichtlich.

Die P_2O_5-Zufuhr schwankt zwischen 2 bis 4 gr pro die, durfte also nach den bisherigen Annahmen als annähernd zureichend gelten. Die Phosphorsäureausscheidung der an Paralysis agitans leidenden Menschen durch den Harn ist verglichen mit derjenigen gesunder Menschen mittleren Alters keineswegs hoch, allerdings zeigt sich, dass unsere Patienten durchschnittlich etwas mehr Phosphorsäure durch den Harn ausscheiden als die senilen Vergleichsindividuen. In diesem beschränkten Sinne existirt also eine Phosphaturie bei Paralysis agitans; aber die Phosphorsäureausscheidung durch die Nieren sollte grundsätzlich nicht von der P_2O_5-excretion durch den Darm getrennt werden, da, wie bereits betont, je nach Zusammensetzung der Nahrung die Niere und der Darm sich verschieden an der Gesammtausscheidung der Phosphorsäure betheiligen.

Die Gesammtphosphorsäurebestimmungen (Harn + Koth) in unseren Versuchen ergeben nun allerdings das Bestehen einer hohen P_2O_5-Ausscheidung, welche jedoch, wie ein Vergleich mit dem Stoffwechsel der Greise lehrt, (Tabelle 44) nicht der Paralysis agitans als solcher, sondern eher dem Senium überhaupt zukommt.

Tabelle 44.

Versuch	Name und Alter	Versuchsdauer in Tagen	P_2O_5-Zufuhr im Durchschn. pro die	P_2O_5 im Harn in gr	P_2O_5 im Koth in gr	P_2O_5-Bilanz in gr	P_2O_5 im Harn in gr	P_2O_5 im Koth in gr	Gesammtausfuhr der P_2O_5 in gr	P_2O_5-Bilanz in gr
				durchschnittlich pro die			während des ganzen Versuchs			
I.	Th. Ob. 57 J.	6	3,3155	2,3893	3,1798	— 2,2374	14,3361	19,0788	33,4149	— 13,4243
II.	J. Osw. 57 J.	4	3,9479	2,2340	3,4550	— 1.7411	8,9361	13,8200	22,7561	— 6,9645
III.	Fr. Sen. 58 J.	4	2,7716	2,0570	2,4057	— 1,6911	8,2279	9,6228	17,8507	— 6,7641
V.	M. Sti. 76 J.	6	2,0906	1,2095	3,7702	— 2,8891	7,2573	22,6212	29,8785	— 17,3349
VI.	S. Kr. 81 J.	4	2,0906	1,3567	2,5346	— 1,8007	5,4267	10,1384	15,5651	— 7,2027

Tabelle 45.

Versuch	Name und Alter	N im Harn in gr durchschnittlich pro die	P_2O_5 im Harn in gr durchschnittlich pro die	Verhältniss $N : P_2O_5$ im Harn	P_2O_5-Ausscheidung in % durch Harn	Koth	Verhältniss $N : P_2O_5$ im Koth	Verhältniss $N : P_2O_5$ der Gesammtausscheidung
I.	Th. Ob. 57 J.	18,2954	2,3893	7,7	42,93	57,07	0,22	3,41
II.	J. Osw. 57 J.	18,6165	2,2340	8,3	39,27	60,73	0,28	3,44
III.	Fr. Sen. 58 J.	15,4545	2,0570	7,5	46,09	53,91	0,29	3,62
V.	M. Sti. 76 J.	12,3151	1,2095	10,2	24,29	75,71	0,19	2,62
VI.	S. Kr. 81 J.	12,5125	1,3567	9,2	34,86	65,14	0,32	3,42

Die in allen unseren Versuchen erhobene negative Phosphorsäurebilanz erreicht sowohl bei den Patienten mit Paralysis agitans, als auch bei den greisen Vergleichspersonen auffallend hohe Werthe. Es gehen pro die 1,1691 bis 2,8891 gr Phosphorsäure dem Körper verloren, so dass z. B. innerhalb 6 Versuchstagen bei dem 1. und 4. Versuche 13,4243 resp. 17,3349 gr Phosphorsäure

mehr ausgeschieden werden als dem Organismus zugeführt wurden! Die Verluste kommen sowohl auf Rechnung des Bestandes des Organismus an Alkali- und Erdphosphaten, als (und zwar in gegenwärtig nicht genauer feststellbarem Verhältniss) auf Rechnung der organischen phosphorhaltigen Verbindungen und sind hauptsächlich durch die gewaltige Ausscheidung von Phosphorsäure durch den Darm hervorgerufen. Ueber die Menge der Phosphorsäure, welche (in organischer Bindung und als Alkali- oder Erdphosphat) normal im Kothe ausgeschieden (und beidemale als P_2O_5 bestimmt) wird, besitzen wir bisher nur wenige Angaben. Nach Salkowski (29) wird etwa $^1/_4$ bis $^1/_3$ der mit der Nahrung aufgenommenen Phosphorsäure, nach Haxthausen (30) 0,27 bis 1,08 gr durch den Darm ausgeschieden. Es ist selbstverständlich, dass der Phosphorsäuregehalt des Kothes hauptsächlich von der Nahrung abhängt. So fand Blauberg (32) in der löslichen Asche der Säuglingsfäces bei Frauenmilchnahrung 9,83 bis 13,45 % und bei Kuhmilchnahrung 14,01 bis 16,3 % Phosphorsäure. Bei reiner Fleischnahrung ist der Koth phosphorsäurearm, weil diese einem hohen Kalkgehalt des Chymus und der alkalischen Reaction des Harnes entgegenwirkt, bei welch' letzterer mehr Phosphorsäure in den Koth übertritt. So verlässt bei kalkreicher Nahrung auch der grösste Theil der eingeführten Phosphorsäure den Körper auf dem Wege des Darmes (Riesell (33), Tereg und Arnold (34), Schetelig (35), Lehmann (36)). Bei gemischter Nahrung fand Hagentorn (37) ca. 20 % der Nahrungsphosphorsäure im Kothe wieder. Auch eine Ueberschwemmung des Organismus mit Alkalien bei kalkreicher Nahrung (Pflanzenfresser) führt zu einer Verminderung der Phosphorsäure im Harn, während dieselbe im Kothe vermehrt erscheint. Das Verhältniss $N : P_2O_5$ bestimmte Munk (38) in den Excreten (Harn + Koth) des hungernden Menschen und berechnete als Verhältnisszahl 4,4, während Tuczek (39) bei hungernden Geisteskranken 4,3 bis 6,0 und Müller (40) bei Krebskranken 3,8 fand.

In unseren Versuchen schwankt nun der P_2O_5-Gehalt im Trockenrückstand des Kothes zwischen 12,78 bis 19,23 %. Die Relation $N : P_2O_5$ in den Gesammtausscheidungen (Harn + Koth) bewegt sich zwischen 2,62 bis 3,62. Für den Koth allein berechnet schwankt diese Zahl zwischen 0,19 bis 0,32. In allen unseren Versuchen erscheint der grösste Theil der P_2O_5 im Kothe (53,91 bis 75,71 %).

Die in unseren Versuchen zu Stande gekommene negative Bilanz der Phosphorsäure verweist bloss darauf, dass die gemachte Voraussetzung 2—4 gr täglich zugeführter P_2O_5 genügen für alte

Leute überhaupt und Paralysis-Kranke insbesondere, unzutreffend gewesen ist. Dies geht aus einem Versuche hervor, welchen Schiff (41) bei seinen Untersuchungen über die Einwirkung der Hypophysis und Thyreoidea auf den menschlichen Stoffwechsel zufällig anstellte. Er wählte einen 45jährigen Mann von 66,9 kg Körpergewicht, mit leichten Symptomen von Paralysis agitans, welcher aber sonst gesund war. Es wurde ihm bei Bettruhe eine Nahrung von 2700 Kalorien zugeführt, somit 40 Kalorien pro kg Körpergewicht. Schiff prüfte sowohl die Einnahmen als auch die Ausfuhr von Stickstoff und Phosphorsäure. Von grossem Interesse ist für unsere Erörterung die Vorperiode dieses Versuches, welche 4 Tage währte und deren Resultate in Tabelle 46 wiedergegeben sind. Da die Schilddrüsentablettenperiode in diesem Versuche die letzte ist, mussten auch die anderen angeführt werden. Wir finden nun beim Schiffschen Patienten in der Vorperiode eine positive Stickstoffbilanz und dementsprechend eine leichte Zunahme des Körpergewichts. Die Phosphorsäurebilanz ist gleichfalls positiv und wird erst auf Verabfolgung von medicamentösen Substanzen negativ. Die positive P_2O_5-Bilanz dieses Kranken von Schiff erklärt sich den unsrigen gegenüber daraus, dass derselbe grössere und zwar offenbar ausreichende Mengen von P_2O_5 (4,772 gr täglich) zugeführt erhielt.

Der Umstand, dass wir selbst eine negative Bilanz gefunden haben, ebenso gut bei gesunden wie bei den mit Paralysis agitans behafteten Greisen und der eben erwähnte Versuch (Schiff) beweisen zur Genüge, dass es nicht die Paralysis agitans als solche ist, welche eine negative Bilanz bedingt. Jedenfalls ist dieselbe lediglich durch die Kostordnung bedingt. Es ist nämlich in den Versuchen zwar nicht wenig P_2O_5 zugeführt worden, aber erstlich nicht sichergestellt gewesen, ob die Versuchsindividuen in ihrer Nahrung das nothwendige Verhältniss der Quantitäten der organisch gebundenen P_2O_5 und von Phosphaten erhalten haben. Ferner scheint es gewiss, dass greise Menschen grössere Phosphorsäurezufuhr zur Deckung ihrer Ausgabe bedürfen, als die meisten Personen mittleren Alters.

Es wird dermalen unmöglich sein, den Grund und die Bedeutung dieses grossen P_2O_5-Bedarfs anzugeben. Für die vermehrte Phosphorsäureausfuhr speciell durch den Harn bei Paralysis agitans könnte am ehesten noch an die übermässige Muskelarbeit als Ursache gedacht werden. Schon Gauthier (7) betrachtete die bei Paralysis agitans beobachtete Phosphaturie als eine muskuläre.

Tabelle 46.

Schiff's Versuch bei Paralysis agitans.
N und P_2O_5 in gr (Durchschnittswerthe).

Periode	Versuchsdauer in Tagen	Körpergewicht in kg	N-Einfuhr	N im Harn	N im Koth	N-Ausfuhr	N-Bilanz	P_2O_5-Einfuhr	P_2O_5 im Harn	P_2O_5 im Koth	P_2O_5-Ausfuhr	P_2O_5-Bilanz
Vorperiode	4	67,2	18,210	15,550	0,935	16,485	+ 1,725	4,772	2,027	2,423	4,450	+ 0,322
Hypophysisperiode (50 Tabletten)	6	67,5	18,210	14,730	1,155	15,885	+ 2,325	4,772	1,758	3,800	5,558	− 0,786
Jodothyrinperiode 11,5 gr	7	68,5	18,210	14,547	1,067	15,614	+ 2,596	4,772	1,842	3,132	4,974	− 0,202
Zwischentag	1	69,9	18,210	14,575	1,067	15,642	+ 2,568	4,772	1,750	3,132	4,882	− 0,110
Thyreoidintablettenperiode (14 Tabletten)	4	70,8	18,210	16,318	1,452	17,770	+ 0,440	4,772	1,821	3,822	5,643	− 0,871

Kreatininausscheidung.

Als Grundlage zur Beurtheilung der von unseren Kranken im Harn ausgeschiedenen Kreatininmengen seien folgende Daten angeführt. Die Ausscheidungsgrösse des Kreatinins hängt hauptsächlich von der Ernährung ab, denn dasselbe entstammt grösstentheils dem verzehrten Fleisch und nur zu einem geringen Antheil dem Kreatin der Muskelsubstanz des Körpers. Beim erwachsenen gesunden Manne und guter, gemischter Kost beträgt sie rund 1 gr in 24 Stunden, doch wurden Zahlen bis zu 0,519 gr hinab (K. B. Hofmann (42)) und 1,51 gr hinauf (Grocco (43), Ackermann (44)) beobachtet. Im Harn der Weiber ist die Kreatininmenge geringer (0,65 gr nach K. B. Hofmann). Ebenso sinkt dieselbe bei Greisen: Grocco fand z. B. bei Personen zwischen 67 und 70 Jahren 0,408 bis 0,502 gr täglich. Menschen mit geringem Muskelbestand (Marasmus, Anämien; Reconvalescenz nach acuten Erkrankungen) scheiden wenig Kreatinin aus. Bei verschiedenen Formen chronisch amyotrophischer Krankheiten wurde die Kreatininmenge, zum Theil an-

sehnlich, vermindert (Rosenthal (45), N. Weiss (46), Langer (47), Pintér (48)), in einem Falle spinaler progressiver Muskelatrophie von J. Müller (49) dagegen normal gefunden. Nach den noch immer maassgebenden Untersuchungen K. B. Hofmann's übt Muskelarbeit keinen Einfluss auf die Kreatininausscheidung, wenn auch Grocco, Moitessier (50) und neuerdings Gley (51), sowie Dunlop-Paton-Stockman-Maccadam (52) einen solchen behauptet haben. Leva (12) fand bei 2 nach dieser Richtung untersuchten Kranken mit Paralysis agitans 0 bis 0,5849 gr Kreatinin täglich und bezieht dieses Ergebniss auf das Alter und den Marasmus der Patienten.

Unsere Versuchsindividuen, die im Alter von 57 bis 58 Jahren standen, schieden bei einem täglichen Fleischconsum von 120—150 gr Schinken durchschnittlich 0,6610 gr—0,7122 gr—0,5878 gr Kreatinin in 24 Stunden aus; die Grenzwerthe waren 0,4761 gr (3) und 0,7639 gr (2). Im Vergleich zu den geläufigen Durchschnittswerthen für Erwachsene in mittlerem Alter sind diese Zahlen eher niedrig zu nennen, jedoch muss ausser der, nur wenig Fleisch enthaltenden, Kost die vorzeitige Vergreisung der Patienten berücksichtigt werden. Thatsächlich war der Kranke Fr. Sen. mit nur 0,5878 gr Kreatinin weit mehr senil als der, fast normale Mengen dieses Körpers ausscheidende J. Osw.; die noch recht rüstige weibliche Patientin (1) lieferte eine dem für Frauen angegebenen Mittel ganz entsprechende Kreatininmenge. Es konnte somit keine der Paralysis agitans zukommende Aenderung der Ausscheidungsgrösse des Kreatinins nachgewiesen werden.

Schwefelsäureausscheidung.

In Zusammenhang mit dem relativ hohen Eiweissumsatz der untersuchten Kranken steht die Grösse der Schwefelsäureausscheidung. Dass wir den N-stoffwechsel nicht als pathologisch gesteigert, sondern nur als durch die eiweissreiche Diät bedingt ansehen können, wurde bereits erörtert. Excessive Muskelarbeit steigert nach den Untersuchungen Dunlop's (52) und seiner Mitarbeiter Stickstoff und Schwefelsäureausfuhr in paralleler Weise; mangels einer von der Muskelleistung abhängigen Vermehrung des ersteren kann eine Steigerung der letzteren bei den Versuchsindividuen kaum erwartet werden. Als normale Durchschnittswerthe für vollkräftige Männer gelten 2,0—3,5 gr SO_3 (= 2,5—4,3 gr H_2SO_4 [v. Noorden (53)]), bei reiner Fleischkost bestimmte Bunge (54) 4,674 gr SO_3 (= 5,72 gr H_2SO_4).

Unsere an Paralysis agitans leidenden Patienten schieden durchschnittlich im Tage aus

I 3,3797 gr; II 3,7230 gr; III 2,9685 gr H_2SO_4.

Das Verhältniss der Schwefelsäure zum Gesammt-Stickstoff war

I 1:5,5; II 1:5,2; III 1:5.

Es müssen auf Grund dieser Erfahrungen die Befunde, dass die Schwefelsäureausscheidung durch die Paralysis agitans nicht beeinflusst wird (Chéron (3), Mossé-Banal (9), Leva (12)) gegenüber den Angaben über eine Verminderung derselben (Regnard (1), Boucher (2), Denombré (6)) bestätigt werden.

Versuche mit Thyreoidinmedication.

Bei Beginn unserer Arbeit hatten wir uns bereits vorgenommen, den Kranken Schilddrüse bezw. Thyreoidin (Tabloids) zu reichen und deren Wirkung auf das Krankheitsbild sowohl als auf den Stoffwechsel zu erproben. Wir waren hierzu dadurch veranlasst worden, dass, wie bereits erwähnt, Anomalien der Phosphorsäureausscheidung (Phosphaturie) als für die Paralysis agitans kennzeichnend mehrfach berichtet worden sind, andererseits uns theils aus eigenen (Scholz (15)) theils aus fremden (Roos (55), Schiff (14)) Erfahrungen der mächtige Einfluss der Schilddrüse und ihrer wirksamen Präparate auf den Phosphorsäurestoffwechsel bekannt war. Sobald wir einmal im ersten der Versuche ein auffallendes Verhalten der Phosphorsäureausscheidung, wenn auch nicht im Sinne einer blossen Phosphaturie erkannt hatten, waren wir natürlich aufgemuntert, diese Untersuchungen auch bei den anderen Kranken und vergleichsweise bei den normalen alten Leuten fortzusetzen, umsomehr als gerade bei diesen (Greisen) die Schilddrüsenwirkung noch wenig ermittelt ist. Es liegt nicht in unserer Absicht, die ausgedehnte Literatur über den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel aufzuzählen, wir verweisen diesbezüglich auf die Zusammenstellungen bei Roos, Schöndorff (72) u. A. Auch auf die Arbeit Vermehren's (73), welcher eine specifische Wirkung der Schilddrüse im Greisenalter gefunden zu haben glaubte, braucht nicht weiter eingegangen zu werden, weil deren Ergebniss, dass die Thyreoidea nur bei alten nicht aber bei jugendlichen gesunden Individuen die Stickstoffausscheidung steigere, längst widerlegt ist. Soweit nothwendig werden die literarischen Angaben bei Besprechung der einzelnen Bestandtheile der Excrete herangezogen werden.

Die Versuchsanordnung wurde bereits in Zusammenhang mit

jener des ersten (Normal-)Abschnittes besprochen. Von der Wirksamkeit der zur Verwendung gelangten Thyreoidintabletten (Tabloids Burroughs, Wellcome & Co.) haben wir uns dadurch überzeugt, dass wir Proben derselben an zwei jugendliche, fettleibige Personen verfütterten.

1. 26jähriger Mann. Körpergewicht 88,6 kg. Erhält im Laufe von 5 Tagen in steigender Gabe 36 Tabletten. Das Körpergewicht beträgt am 5. Tage 87 kg und sinkt nach Aussetzen der Medication in 2 weiteren Tagen bis auf 86 kg; die Abnahme beträgt also 2,6 kg. Vom 3. Tage ab auffallende Mattigkeit, Schweiss, Polyurie. Kein Herzklopfen.

2. 29jährige, kleine Frau, 90 kg schwer, erhält innerhalb 6 Tagen zusammen 49 Tabletten. Das Körpergewicht sinkt um 2 kg. Bereits am zweiten Tage der „Cur" Abgeschlagenheit, am dritten vermehrtes Schwitzen, Polyurie, am fünften Zittern, Herzklopfen, Tachycardie. Die Frau fühlt sich so matt und unwohl, dass von der weiteren Darreichung des Thyreoidin abgesehen werden muss.

Da eine der Paralysis agitans speciell zukommende Wirkung der Schilddrüsensubstanz in keiner Beziehung wahrgenommen wurde, so werden die Versuche an den Kranken und Gesunden nicht getrennt besprochen werden.

Was zunächst das Verhalten des Körpergewichtes betrifft, so gibt die nebenstehende Uebersichtstafel (Tabelle 47) genügenden Aufschluss. Die Stäbe 4 und 5 derselben enthalten stets das Körpergewicht des letzten Tages des betreffenden Versuchsabschnittes. Wie ersichtlich, bleibt das Gewicht der ersten Patientin nahezu constant, denn der geringe Unterschied von 200 gr in 5 Tagen ist wohl nichtssagend. In Fall 2, 3 und 5 besteht ein täglicher Gewichtsverlust von rund 100 gr, so dass eine Gesammtabnahme von 300 bis 500 gr resultirt. Die 6. Versuchsperson zeigt den bedeutendsten Gewichtsverlust, nämlich 1300 gr im Ganzen oder 260 gr pro die. Bei den ersten 3 Fällen konnte das Körpergewicht noch

Tabelle 47.

Versuchs-nummer	Dauer der Thyreoidin-periode (Tage)	Anzahl der Tabletten	Körpergewicht (kg)		Differenz in kg
			vor	nach	
I.	5	34	61,4	61,6	+ 0,2
II.	3	25	57,9	57,5	— 0,4
III.	3	25	50,3	50,0	— 0,3
V.	5	44	45,4	44,9	— 0,5
VI.	5	42	44,5	42,8	— 1,3

einige Tage nach Beendigung der Schilddrüsenperiode beobachtet werden, es stieg regelmässig rasch bis zu dem Ausgangswerth oder selbst über diesen an.

Die Diurese (Tabelle 48) blieb in Fall I und II ohne Veränderung; die Erhebung einzelner 24stündiger Harnmengen der Thyreoidinzeit über das Mittel der 1. Periode erweist sich bei Betrachtung der einzelnen Tagesmengen der letzteren als belanglos. Dagegen stieg in den Versuchen III bis VI die Harnausscheidung während der beiden ersten Tage der Medication sichtlich, wenn auch

Tabelle 48.

	Tägliches Mittel der 1. Periode ccm Harn	Thyreoidinperiode ccm Harn					Tägliches Mittel der 2. Periode ccm Harn
		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	
I.	1942	1820	1670	2500	2040	2100	2026
II.	2840	2680	3160	2860	—	—	2900
III.	1700	1850	1830	1280	1030	—	1650
V.	1200	1350	1480	1380	1080	1070	1270
VI.	1270	1600	1870	1250	1190	1010	1384

nicht bedeutend an, um vom 3. Tage ab wieder zu sinken und schliesslich Werthe zu erreichen, die unter jenen der „Normalzeit" liegen. Einer Andeutung der schon vielfach beobachteten Thyreoidindiurese folgt also alsbald Fallen der Harnmenge. Auch Vermehren (73) sah bei einem Greise die Harnmenge abnehmen. Die Ergebnisse physiologischer Thierexperimente können zur Deutung hier nicht herangezogen werden, weil es sich bei den in der angegebenen Weise reagirenden Greisen eben nicht um einen ganz normalen Gefässapparat handelt.

Das Verhalten der Stickstoffausscheidung soll wegen des grossen daran geknüpften Interesses im Einzelnen besprochen werden.

Versuch I. Bereits am 2. Behandlungstage besteht eine Tendenz zum Steigen der N-Ausfuhr, die zunächst durch eine damit zusammenfallende Abnahme der N-Einfuhr (bedingt durch — unbeabsichtigt — geringeren N-Gehalt der Nahrungsmittel) verdeckt wird, sich jedoch immerhin durch ein merkliches Sinken der bisher stark positiven Bilanz äussert. Am 3. Tage erfolgt ein rapider Anstieg der Stickstoffausscheidung, der eine bis zum Schlusse des Versuches in abnehmendem Grade weiterbestehende Unterbilanz bedingt. Es steht in dieser Schilddrüsenperiode einem Stickstoffansatz von 6,4643 gr während der beiden ersten Tage, eine N-Abgabe von

2,4580 der 3 letzten Versuchstage gegenüber. Der Koth enthält mehr Stickstoff als in der Vorperiode.

Versuch II. Bei vollständig gleichbleibendem N-Gehalt der Nahrung steigt bereits vom 1. Tage die Stickstoffabgabe im Harn langsam an und wird dadurch die Bilanz erst am 3. Tage mit 1,1008 gr N negativ. Wegen misslungener Abgrenzung des Kothes kann eine Auftheilung seines Stickstoffes nicht stattfinden.

Versuch III. Zeigt keinen wesentlichen Ausschlag, doch wird auch hier am letzten (3.) Tage die N-Bilanz schwach negativ (0,154 gr N). Der Stickstoffgehalt der Fäces ist gestiegen.

Versuch V. Vom 2. Tage ab wird in Folge Steigens des Harnstickstoffes, trotz etwas niedrigerem N-Gehalt des Kothes, die Bilanz negativ und weist innerhalb der folgenden 4 Tage einen Stickstoffverlust von insgesammt 3,7554 gr N aus.

Versuch VI. Die Stickstoffzufuhr blieb, wie im vorhergehenden Versuche, während seiner ganzen Dauer gleich. Auch der N-Gehalt des Kothes änderte sich nicht, während im Harn nach einem Sinken am 2. Tag, ein Anstieg vom 3. Tage ab erfolgt, der eine nicht gedeckte Stickstoffabgabe von 1,0243 gr N zur Folge hat.

Uebereinstimmend geht demnach aus allen Versuchen (vielleicht mit Ausnahme des 3.) hervor, dass trotz der kurzen Beobachtungsdauer bei reichlicher Eiweisskost durch Thyreoidin ein ausgesprochenes Ansteigen der Stickstoffausfuhr bis zum Eintreten einer mehr minder grossen negativen Bilanz erzielt werden kann. Dies ist eine Reaction auf Schilddrüsensubstanz, welche derjenigen jüngerer Menschen und normaler Versuchsthiere, denen Thyreoidea in grösserer Menge durch längere Zeit zugeführt wird, entspricht. Man darf sogar behaupten, dass der Stoffwechsel der Greise in dieser Richtung sich beweglicher erweist als derjenige gesunder Individuen, denn bei nicht excessiver Zufuhr von Schilddrüse kommt es, wenigstens beim Hunde (Schöndorff (56)), nur vorübergehend zu stärkerer Stickstoffexcretion bezw. zur Ausschwemmung von im Körper aufgespeicherten Harnstoff mit der grösseren Diurese. In unseren Fällen aber ist eine derartige Ausschwemmung mangels eines merklichen Ansteigens der Harnmenge ganz unwahrscheinlich.

Tabelle 49 bringt die Stickstoffbilanzen während der Thyreoidinperiode zur Anschauung. Obwohl regelmässig die Stickstoffbilanz am Ende jedes Versuches negativ wird, haben die Patienten in der ganzen 2. Periode bei sinkendem Körpergewicht eine geringe Menge Stickstoff angesetzt. Es ist also durch die Schilddrüsenbehandlung die Tendenz des Organismus dieser Individuen Stickstoff anzusetzen

nicht gänzlich ausgeglichen oder unterdrückt worden. Da gleichzeitig das Körpergewicht abgenommen hat, so muss Fett oder andere Körpersubstanz verloren gegangen sein.

Tabelle 49.

Versuch	Name und Alter	Versuchsdauer in Tagen	Anzahl der Thyreoidintabletten	N-Bilanz in gr	Eiweissumsatz in gr	Muskelfleischumsatz in gr	N-Bilanz in gr	Eiweissumsatz in gr	Muskelfleischumsatz in gr	Körpergewichtsabnahme in kg
				durchschnittlich pro die			während des ganzen Versuchs			
I.	Th. Ob. 57 J.	5	34	+ 0,7898	+ 4,9362	+ 23,69	+ 3,9493	+ 24,68	+ 118,45	— 0,5
II.	J. Osw. 57 J.	3	25	+ 0,1054	+ 0,6587	+ 3,16	+ 0,3163	+ 1,98	+ 9,48	— 0,4
III.	Fr. Sen. 58 J.	3	25	+ 0,3124	+ 1,9525	+ 9,37	+ 0,9372	+ 5,86	+ 2,81	— 0,5
V.	M. Sti. 76 J.	5	44	— 0,5930	— 3,7062	— 17,79	— 2,9649	— 18,53	— 88,95	— 0,7
VI.	S. Kr. 81 J.	5	42	+ 0,1186	+ 0,7412	+ 3,56	+ 0,5931	+ 3,71	+ 17,80	— 1,7

Der Phosphorsäurestoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium bietet während der Thyreoideazufuhr ebenfalls keinen Unterschied. Die durchschnittliche Ausfuhr der Phosphorsäure ist zwar in den beiden Versuchen an Greisen kleiner als bei der Schüttellähmung, doch ist auch die Einfuhr entsprechend geringer. Auch beim Vergleiche der Phosphorsäurebilanz der Normal- und der Thyreoideaperiode sind nur geringe Unterschiede zu constatiren. Das Verhältniss $N : P_2O_5$ ist während Darreichung der Schilddrüsentabletten im Harn etwas kleiner, während es im Kothe etwas grösser wird, ohne dass jedoch diese Verhältnisszahl in der Gesammtausscheidung wesentlich beeinflusst würde (Tabelle 50).

Tabelle 50.

Versuch	N im Harn in gr	P_2O_5 im Harn in gr	Verhältniss $N : P_2O_5$ im Harn	P_2O_5-Ausscheidung in % durch		Verhältniss $N : P_2O_5$ im Koth	Verhältniss $N : P_2O_5$ der Gesammtausscheidung
	durchchnittl. pro die			Harn	Koth		
I. Th. Ob.	19,8390	2,8518	6,95	49,84	50,16	0,27	3,60
II. J. Osw.	20,0437	2,4538	8,17	41,52	58,48	0,28	3,55
III. Fr. Sen.	15,4545	2,2669	6,81	47,17	52,83	0,34	3,29
V. M. Sti.	14,7399	2,2473	6,56	44,13	55,87	0,25	3,58
VI. S. Kr.	13,6793	1,7317	7,90	41,04	58,96	0,34	3,44

Tabelle 51.

Versuch	Dauer in Tagen	Anzahl der Thyreoidin-tabletten	P_2O_5 Zufuhr im Durchschnitt pro die	P_2O_5 im Harn in gr	P_2O_5 im Koth in gr	P_2O_5-Bilanz in gr	P_2O_5 im Harn in gr	P_2O_5 im Koth in gr	Gesammt-Ausfuhr der P_2O_5 in gr	P_2O_5-Bilanz in gr
				durchschnittlich pro die			während der II. Periode			
I. Th. Ob.	5	34	3,3593	2,8518	2,8703	— 2,3628	14,2591	14,3515	28,6106	— 11,8143
II. J. Osw.	3	25	4,3216	2,4538	3,4550	— 1,5872	7,3613	10,3650	17,7263	— 4,7616
III. Fr. Sen.	3	25	2,4491	2,2669	2,5385	— 2,3563	6,8007	7,6155	14,4162	— 7,0688
V. M. Sti.	5	44	2,2473	1,8921	2,3958	— 2,0406	11,2363	9,4605	11,9790	— 10,2032
VI. S. Kr.	5	42	2,2655	1,7317	2,4873	— 1,9535	8,6584	12,4365	21,0949	— 9,7674

Erklärlicherweise concentrirte sich unser Interesse in dieser Periode auf die Frage, ob das Schilddrüsenpräparat auch in diesen Fällen seinen Einfluss auf die Phosphorsäureausscheidung durch den Darm ausübe.

Roos (55) fand bekanntlich eine ausserordentliche Steigerung der Phosphorsäureausscheidung in Folge von Schilddrüsenfütterung beim Hunde. Zu gleicher Zeit constatirte diese Erscheinung auch der eine von uns (Scholz (15)) beim Menschen. Diese enorme Steigerung wurde bei einer Basedowkranken und einem gesunden Vergleichsindividuum in der Periode der Schilddrüsendarreichung beobachtet und betraf, ebenso wie bei Roos, fast ausschliesslichdie P_2O_5 der Fäces. Es erhöhte sich im Kothe der Basedowkranken die Phosphorsäureausscheidung auf etwa den 10fachen Betrag; beim Gesunden wuchs sie um ungefähr 25%. Im 1. Falle (M. Basedowii) wurden durch den Harn durchschnittlich 1,4924 gr P_2O_5 eliminirt, dagegen erhob sich die Phosphorsäureausscheidung der Fäces von 0,3338 auf 3,4200 gr, so dass innerhalb 5 Versuchstagen 17,1004 gr Phosphorsäure durch den Koth ausgeschieden wurden und eine negative Bilanz von 10,4726 gr Phosphorsäure resultirte. Bei der gesunden Vergleichsperson betrug die Phosphorsäureelimination durch den Harn durchschnittlich 4,4047 gr und durch die Fäces 2,3580 gr (in der Normalperiode 1,8811 gr), es wurden somit innerhalb 4 Tagen durch den Koth 9,4321 gr Phosphorsäure ausgeschieden und der Körper erlitt einen Verlust von 15,3239 gr Phosphorsäure während dieser Zeit. Dieses auffallende Verhalten wurde von Schiff (14) bestätigt, ein gleichartiger Einfluss auf den Stoffwechsel aber auch für die

Hypophysis nachgewiesen. Bei einem 25jährigen Patienten, welcher an Akromegalie litt, steigerte sich die Phosphorsäureausfuhr bei Darreichung von Hypophysis um ca. 16 % (Phosphorsäureverlust durchschnittlich pro Tag 0,33 gr) und in der Thyreoideaperiode um 11 % (täglicher Phosphorsäureverlust 0,554 gr). Die Resultate eines 2. Versuches von Schiff sind bereits in Tabelle 46 mitgetheilt. Auch in diesem Falle trat bei Einnahme der Hypophyse und der Schilddrüsentabletten eine bedeutende Steigerung der Phosphorsäureexcretion ein. In Stoffwechseluntersuchungen bei Myxödemkranken fand dagegen Magnus-Levy (24) die Gesammtausscheidung der Phosphorsäure im Kothe bei Schilddrüseneinwirkung nur gering gesteigert, doch wurde die Nahrung nicht untersucht, sondern deren Zusammensetzung als gleichförmig angenommen. Eine Vermehrung der Harnphosphorsäure durch Thyreoideaeinwirkung wurde dann von vielen Autoren (Bürger (58), Georgiewsky (59) u. A. m.) beschrieben.

Betrachten wir nunmehr unsere Versuche bei normalen und an Paralysis agitans leidenden Greisen (Tabelle 52), so müssen wir den

Tabelle 52.

Versuch	P_2O_5-Bilanz in gr der Normal-Periode (durchschnittlich pro Tag)	P_2O_5-Bilanz in gr der Thyreoidea-Periode (durchschnittlich pro Tag)	Dauer des ganzen Versuches	Körpergewichtsschwankung in kg	Gesammt-P_2O_5-Verlust in gr während beider Perioden	täglicher P_2O_5-Verlust durchschnittlich beider Perioden
I. Th. Ob.	— 2,2374	— 2,3628	11	+ 1,0	25,2386	2,2944
II. J. Osw.	— 1,7411	— 1,5872	7	— 0,8	11,7261	1,6752
III. Fr. Sen.	— 1,6911	— 2.3563	7	— 0,2	13,8329	1,9761
V. M. Sti.	— 2,8891	— 2,0406	11	— 0,3	27,5381	2,5035
VI. S. Kr.	— 1,8007	— 1,9535	9	— 1,5	16,9701	1.8856

Versuch mit unserem 2. Paralysis-Kranken ausscheiden, weil in diesem Falle die Kothabgrenzung beider Perioden misslang. Im 5. Versuche sinkt die Phosphorsäureelimination durch den Darm, während die Versuche I und VI eine geringe Steigerung erkennen lassen. Im 3. Versuche wächst dagegen die Phosphorsäureausscheidung um 28 % unter dem Einflusse der Schilddrüsentabletten im Vergleich zur Normalperiode. Die Wirkung des Thyreoideapräparates auf die Phosphorsäureelimination durch den Darm ist also

in unseren Versuchen, mit Ausnahme des 3., ebenso gering wie sein Einfluss auf den Stickstoff und Gesammtumsatz. Es verhalten sich also die gesunden und an Paralysis agitans leidenden Greise im Gegensatz zu Basedowkranken in Rücksicht auf die P_2O_5-Ausscheidung ziemlich indifferent gegen Schilddrüsensubstanz.

Die Ausscheidung der Gesammt-Schwefelsäure im Harn, die nur in den Versuchen I bis III untersucht wurde, verlief in der Thyreoidinzeit parallel der Stickstoffausscheidung. Die Ausscheidungsverhältnisse der Schwefelsäure in unseren Versuchen erhellen aus Tabelle 53.

Tabelle 53.

Versuch	Normalperiode		Thyreoideaperiode	
	H_2SO_4 in gr im Tagesdurchschnitt	Verhältniss H_2SO_4 : N	H_2SO_4 in gr im Tagesdurchschnitt	Verhältniss H_2SO_4 : N
I. Th. Ob.	3,2911	1 : 5,5	3,6831	1 : 5,4
II. J. Osw.	3,7230	1 : 5,0	3,8358	1 : 5,2
III. Fr. Sen.	2,9685	1 : 5,2	2,7900	1 : 5,3

Die Betrachtung dieser Zusammenstellung und der Haupttabellen lehrt, dass im 1. und 2. Versuch einerseits die mittlere tägliche Schwefelsäureausscheidung um ein geringes ansteigt, andererseits die Zunahme an den Tagen, welche auch hinsichtlich der Stickstoffexcretion die volle Schilddrüsenwirkung zeigen, weit deutlicher wird, als der Durchschnittswerth der ganzen Periode erkennen lässt; die zuletzt erreichten Werthe sind 4,0110 und 4,1670 g H_2SO_4. Auch im 3. Falle besteht der Parallelismus zwischen Stickstoff und Schwefelsäure; beide zeigen nämlich eine Abnahme ihrer absoluten Werthe, welche durch eine geringere Eiweisszufuhr (Milch und Schinken waren eiweissärmer) verursacht wurden. Bürger (58) hat in einem Selbstversuche mit roher Schilddrüse vom Kalbe ein dem Stickstoff analoges Verhalten der Schwefelsäure, nämlich eine starke, mehrere Tage die Medication überdauernde Steigerung beobachtet und auch Georgiewsky (59), der an Hunden mit Injectionen von Ochsenschilddrüsensaft experimentirte, konnte gleichzeitig Zunahme des Stickstoffs und der Schwefelsäure im Harn constatiren.

Die Abhängigkeit der Chlorausscheidung von Schilddrüsenzufuhr ist bereits mehrfach studirt worden. Roos (55) stellte fest, dass beim gesunden (mehr noch beim thyreoidectomirten) Hunde grössere Dosen von Hammelschilddrüsen eine der Mehrausscheidung

von Stickstoff analoge Zunahme der Chlornatriumausfuhr bewirken. Georgiewsky's Thierversuche ergaben Aehnliches. Ein analoges Verhalten sah Wilh. Scholz (15) bei einem gesunden, 30jährigen Manne und bei einer Basedowkranken nach Verabreichung von Thyreoidintabletten, ebenso auch Irsai-Vas-Gara (61), wenigstens angedeutet, bei 3 jugendlichen Individuen. Bei einer myxödematösen Frau dagegen fanden Ord und White (60) während einmonatlicher Behandlung mit Schafschilddrüse (Glycerinextract) die Chlorausscheidung ungeändert. Auch in unseren 3 Fällen ist ein Einfluss der Schilddrüseneinfuhr auf die Chlornatriumausfuhr im Harn nicht zu bemerken.

Ueber den Einfluss von Schilddrüsenpräparaten auf die Kreatininausscheidung im Harn sind uns keinerlei Mittheilungen bekannt. Es mögen daher die von uns ermittelten Werthe einfach berichtet werden, ohne dass daraus Schlüsse auf das Verhalten des Kreatinins unter Thyreoidinfütterung bei der Parkinson'schen Krankheit oder im Greisenalter gewagt werden sollen. Es sei nur darauf hingewiesen, dass sich in allen 3 Fällen ein geringes Ansteigen der Kreatininziffer (Tabelle 54) bemerkbar macht, die höchsten derselben auf die letzten Tage der Thyreoidinzufuhr fallen und das Verhältniss zum Gesammtstickstoff sich nicht ändert.

Tabelle 54.

Versuchszahl	Name	Kreatinin in Grammen					
		Normalperiode			Thyreoidinperiode		
		Tägliches Mittel	Grenzwerthe	Kreatinin : Gesammt-N	Tägliches Mittel	Grenzwerthe	Kreatinin : Gesammt-N
I.	Th. Ob.	0,6610	Min. 0,6215 Max. 0,7005	1 : 28	0,6774	Min. 0,6059 Max. 0,7531	1 : 29
II.	J. Osw.	0,7122	Min. 0,6213 Max. 0,7639	1 : 26	0,7967	Min. 0,7363 Max. 0,8490	1 : 25
III.	Fr. Sen.	0,5878	Min. 0,4761 Max. 0,6456	1 : 26	0,6383	Min. 0,5626 Max. 0,6785	1 : 23

Analytische Belege.

I. Versuch.

A. Nahrung.

1. Milch. Sämmtliche Werthe stellen Mittel aus Doppelbestimmungen dar (Tabelle 55).
2. Schinken. Mittel aus 3 Analysen.
   I. Stück (vom 3. bis 10. November).
   a) Trockenrückstand 43,938 %. In 1 gr Trockensubstanz

0,1158 gr N. Daher in 1 gr frischen Schinken 0,0509 gr N; in 150 gr desselben 7,6250 gr N;

b) Trockenrückstand 58,575 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0081 (0,0079, 0,0080, 0,0083) gr P_2O_5. Daher 0,7078 gr P_2O_5 in 150 gr frischen Schinken.

Tabelle 55.

Datum	N in Grammen		P_2O_5 in Grammen	
	auf Hundert	für den Tag	auf Hundert	für den Tag
3.—4. November	0,6265	12,5300	0,0680	1,3660
5.—7. „	0,6265	12,5300	0,0768	1,5368
8.—10. „	0,6178	12,3550	0,0726	1,4514
11.—12. „	0,5600	11,200	0,0768	1,5368
13. November [1])	—	11,2385	—	1,5453
14. „	0,5985	11,970	0,8538	1,7075

II. Stück (vom 11. bis 14. November).

a) Trockenrückstand 39,282 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,1138 gr N. Daher 0,0447 gr N in 1 gr und 6,7038 gr N in 150 gr feuchten Schinken;

b) Trockenrückstand 37,551 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0115—0,0111—0,0114 gr P_2O_5 (Mittel 0,0113 gr P_2O_5). In 150 gr nativen Schinken 0,6365 gr P_2O_5.

3. Gries (aus Weizen). Mittel aus je 3 Bestimmungen. Trockenrückstand 88,803 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0170 gr N und 0,0047—0,0046—0,0048 (Mittel 0,0047) gr P_2O_5. In 75 gr Gries daher 1,1322 gr N und 0,3144 gr P_2O_5.

4. Semmel (Weizenbrot). Mittel aus 3 Analysen. 10 Semmeln (Kipfel) wiegen 410 gr; daher eine Semmel durchschnittlich 41 gr. Die zur Untersuchung genommene wiegt frisch 40 gr, lufttrocken 32,5 gr. 1 gr der zur Gewichtsconstanz gebrachten Semmel entspricht 1,0429 gr der lufttrockenen. Trockenrückstand 77,91 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,0175 gr N und 0,0060—0,0065—0,0068 (Mittel 0,0064) gr P_2O_5. Das zur Analyse verwendete Kipfel von 40 gr daher 0,5454 gr N und 0,2003 gr P_2O_5. Ein Durchschnittskipfel von 41 gr also 0,5591 gr N und 0,2053 gr P_2O_5. Die täglich verzehrten 3 Kipfel (123 gr) 1,6773 gr N und 0,6159 gr P_2O_5.

5. Wein.

a) 3 Analysen mit je 10 ccm angestellt ergeben 0,0105 gr N in 100 ccm. Daher in 250 ccm Wein 0,0263 gr N;

b) 3 Analysen mit je 5 ccm angestellt ergeben 0,0427 % P_2O_5. Daher in 250 ccm Wein 0,1067 gr P_2O_5.

1) Die Milch für den 13. November besteht aus 1900 ccm der vorhergehenden und 100 ccm der letzten Portion.

6. Sodawasser. Je 1 Flasche auf 50 ccm eingedampft. 2 identische Analysen ergeben 0,0004 gr P_2O_5 in 1 Flasche.
7. Thee. Bereitet aus 3 gr Thee auf 250 ccm Wasser.
   a) 3 Analysen (je 10 ccm des Infuses) ergeben 0,0123 % N. In 250 ccm Theeaufguss daher 0,0308 gr N;
   b) 3 Analysen (je 5 ccm des Infuses) ergeben 0,0427 % P_2O_5. In 250 ccm Thee 0,1067 gr P_2O_5.
8. Thyreoidintabletten.
   a) 3 Analysen, zu denen 2 Mal 3 und 1 Mal 2 Tabletten verwendet werden, ergeben für 1 Tablette im Mittel 0,0105 gr N;
   b) 3 Bestimmungen ergeben für 2 Tabletten übereinstimmend 0,0026 gr P_2O_5. Für 1 Stück daher 0,0013 gr P_2O_5.

B. Fäces.

1. Periode (3. bis 9. November). Der gesammte feuchte Koth wiegt 948 gr; nach der Trocknung am Wasserbad 175 gr. 1 gr zur Gewichtsconstanz getrockneten Kothes entspricht 1,4340 lufttrockenen Kothes.
   a) Trockenrückstand 12,872 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0394 gr N. In 1 gr lufttrockenem 0,0275 gr N; im gesammten Koth der 7tägigen Periode 4,8125 gr N, für 1 Tag im Durchschnitt 0,6875 gr Koth-N;
   b) Trockenrückstand 12,209 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,1923—0,1924—0,1922 (Mittel 0,1923) gr P_2O_5. Im gesammten Koth von 7 Tagen 22,2584 gr P_2O_5, wovon für 1 Tag 3,1798 gr P_2O_5 entfallen.
2. Periode (10. bis 14. November). Der gesammte feuchte Koth wiegt 548 gr, auf dem Wasserbade getrocknet 110,5 gr. 1,2350 lufttrockener entsprechen 1 gr gewichtsconstantem Koth. Daher Trockenrückstand 16,327 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0441 gr N und 0,1600—0,1605—0,1607 (Mittel 0,1604) gr P_2O_5. Im gesammten Koth von 5 Tagen 3,9493 gr N und 14,3516 gr P_2O_5. Auf 1 Tag 0,7899 gr N und 2,8703 gr P_2O_5.

II. Versuch.

A. Nahrung.

1. Milch.
   a) 1. Portion (vom 24. bis 27. November) enthält 0,525 % N und 0,1225 % P_2O_5; daher in 2 l 10,5 gr N und 1,9602 gr P_2O_5;
   b) 2. Portion (vom 28. bis 30. November) enthält in 100 ccm 0,6038 gr N und 0,1323 gr P_2O_5; daher in 2 l 12,076 gr N und 2,6466 gr P_2O_5;
   c) 3. Portion (vom 1. December) enthält in 100 ccm 0,595 gr N und 0,1195 gr P_2O_5; in 2 l 13,156 gr N und 2,3905 gr P_2O_5.
2. Schinken (Mittel aus 3 Analysen).
   a) Trockenrückstand 42,845 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,1189 gr N. Daher in 1 gr frischen Schinken 0,0509 gr N und in 120 gr 6,1164 gr N;

b) Trockenrückstand 41,649 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0101—0,0102 – 0,0096 (Mittel 0,00997) gr P_2O_5. In 1 gr frischen Schinken daher 0,00415 gr und in 120 gr 0,4983 gr P_2O_5.

3. Gries. Derselbe wie im 1. Versuch.
4. Thyreoidintabletten. Aus demselben Fläschchen wie jene des 1. Versuchs.

B. Fäces.

Der gesammte feuchte Koth (25. November bis 1. December) wiegt 561 gr, auf dem Wasserbad getrocknet 219 gr. 1 gr zur Gewichtsconstanz bei 110° C. getrocknet entspricht 1,1825 gr lufttrockenem Koth.

a) Trockenrückstand 33,0124 %. 1 gr. Trockensubstanz enthält 0,0365 gr N. Der gesammte Koth von 7 Tagen 6,7544 gr N. Für 1 Tag entfällt daher durchschnittlich 0,9649 gr Koth-N;

b) Trockenrückstand 33,01 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,1311—0,1304—0,1304 (Mittel 0,1306) gr P_2O_5. Der gesammte Koth daher 24,1852 gr P_2O_5, wovon auf jeden Tag 3,4550 gr P_2O_5 entfallen.

III. Versuch.

A. Nahrung.

1. Milch.
   a) 1. Portion (15. bis 17. December) enthält 0,609 % N und 0,10245 % P_2O_5. In 1500 ccm daher 9,135 gr N und 1,5368 gr P_2O_5;
   b) 2. Portion (18. bis 20. December) enthält in 100 ccm 0,567 gr N und 0,0768 gr P_2O_5; daher in 1500 ccm 8,505 gr N und 1,1526 gr P_2O_5;
   c) 3. Portion (21. December). In 100 ccm 0,455 gr N und 0,0683 gr P_2O_5; daher in 1500 ccm 6,825 gr und 1,0245 gr P_2O_5.
2. Schinken.
   a) Trockenrückstand 44,7372 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,1077 gr N; in 1 gr frischen Schinken 0,0482 gr N; in 120 gr Schinken 5,7792 gr N;
   b) Trockenrückstand 44,8118 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0080—0,0081—0,00802 (Mittel 0,00804) gr P_2O_5. In 120 gr Schinken 0,4326 gr P_2O_5.
3. Gries. Trockenrückstand 87,7914 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,0170 gr N und 0,00416 gr P_2O_5 (0,0041—0,0041—0,0042). 75 gr Gries daher 1,1193 gr N und 0,2739 gr P_2O_5.
4. Thyreoidintabletten.
   a) 3 Analysen, zu denen 2 Mal 3 und 1 Mal 3 Tabletten verwendet wurden, ergaben für 1 Tablette durchschnittlich 0,0123 gr N;
   b) 2 Analysen, mit je 2 Tabletten angestellt, ergaben für 1 Tablette 0,0010 gr P_2O_5.

B. Fäces.

1. Periode (15. bis 18. December). Das Gewicht des gesammten nativen Kothes beträgt 406 gr, des lufttrockenen 76 gr.

a) Trockenrückstand 16,5744 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0427 gr N. Im gesammten Koth daher 2,8203 gr N, wovon auf 1 Tag 0,7051 gr N entfallen;
b) in 1 gr Trockensubstanz (0,1440—0,1436—0,1413) 0,1430 gr P_2O_5. Im gesammten Koth folglich 9,6231 gr P_2O_5, wovon auf den Tag 2,4057 gr P_2O_5 entfallen.

2. Periode (19. bis 21. December). Das Gewicht des gesammten Kothes beträgt 344 gr, lufttrocken 82 gr. Trockenrückstand 17,3218 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0436 gr N und 0,1278 gr P_2O_5 (0,1318—0,1272—0,1245). Im gesammten Koth von 3 Tagen 2,5981 gr N und 7,6154 gr P_2O_5. Auf 1 Tag entfällt durchschnittlich 0,8660 gr N und 2,5385 gr P_2O_5.

V. Versuch.

A. Nahrung.

1. Milch.
   a) 1. Portion (6. bis 8. März). 0,609 % N und 0,0068 % P_2O_5. In 1250 ccm 7,6125 gr N, 0,8537 gr P_2O_5;
   b) 2. Portion (9. bis 11. März). Dieselbe Zusammensetzung;
   c) 3. Portion (12. bis 14. März). 0,630 % N und 0,0094 % P_2O_5. In 1250 ccm 7,8750 gr N und 1,1739 gr P_2O_5;
   d) 4. Portion (15. bis 16. März). 0,630 % N und 0,0068 % P_2O_5. In 1250 ccm 7,8750 gr N und 0,8537 gr P_2O_5.
2. Schinken.
   I. Stück (vom 6. bis 11. März).
   a) Trockenrückstand 40,099 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,1116 gr N; in 100 gr frischen Schinken 4,4751 gr N;
   b) Trockenrückstand 41,669 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0108—0,0100—0,0104 (Mittel 0,0104) gr P_2O_5. In 100 gr Schinken daher 0,4334 gr P_2O_5.

   II. Stück (vom 12. bis 16. März).
   a) Trockenrückstand 41,610 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,1077 gr N. In 100 gr Schinken 4,4813 gr N;
   b) Trockenrückstand 41,3391 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,0097—0,0092—0,0092 (Mittel 0,00935) gr P_2O_5. In 100 gr Schinken 0,3865 gr P_2O_5.
3. Gries. Trockenrückstand 85,808 %. 1 gr Trockensubstanz enthält 0,0178 gr N und 0,0044 gr P_2O_5 (0,0043—0,0045—0,0045). 75 gr Gries enthalten 1,1456 gr N und 0,2858 gr P_2O_5.

B. Fäces.

1. Periode (6. bis 11. März). Der gesammte Koth wiegt 515 gr, auf dem Wasserbade getrocknet 138 gr. 1,0865 gr dieses lufttrockenen entsprechen 1 gr des zur Gewichtsconstanz bei 110° C. getrockneten Kothes; Trockenrückstand daher 24,6628 %. 1 gr Trockensubstanz entspricht 0,0338 gr N und 0,1785—0,1754—0,1767 (Mittel 0,1768) gr P_2O_5. Daher im gesammten Koth von 6 Tagen 4,2931 gr N und 22,6211 gr P_2O_5; wovon auf 1 Tag durchschnittlich 0,7155 gr N und 3,7702 gr P_2O_5 entfallen.

2. Periode (12. bis 16. März). Der gesammte Koth wiegt 376 gr, lufttrocken 100 gr. 1,2137 gr des letzteren entsprechen 1 gr zur Gewichtsconstanz getrockneten Kothes. Trockenrückstand daher 21,9116 %. 1 gr Trockensubstanz entspricht 0,0364 gr N und (0,1453—0,1455) 0,1454 gr P_2O_5. Im gesammten Koth daher 2,9991 gr N und 11,9789 gr P_2O_5; für 1 Tag durchschnittlich 0,5998 gr N und 2,3958 gr P_2O_5.

VI. Versuch.

A. Nahrung.

Dieselbe Nahrung wie in Versuch IV.

B. Fäces.

1. Periode (6. bis 9. März). Der gesammte Koth wiegt 629 gr, auf dem Wasserbade getrocknet 65 gr. 1,1008 gr lufttrockenen entsprechen 1 gr gewichtsconstanten Kothes. (Trockenrückstand 9,3879 %.) In 1 gr Trockensubstanz 0,05586 gr N und (0,1694—0,1751—0,1706) 0,1717 gr P_2O_5. Im gesammten Koth der viertägigen Periode 3,2988 gr N und 10,1385 gr P_2O_5; für 1 Tag entfallen 0,8246 gr N und 2,5346 gr P_2O_5.
2. Periode (10. bis 14. März). Der gesammte Koth wiegt 628 gr, lufttrocken 88 gr. 1,1378 gr des lufttrockenen entsprechen 1 gr bei 110° C. gewichtsconstanten Kothes. Trockenrückstand 12,3154 %. In 1 gr Trockensubstanz 0,0541 gr N und 0,1608 (0,1607—0,1608—0,1609) gr P_2O_5. Im gesammten Koth 4,1842 gr N und 12,4366 gr P_2O_5; auf 1 Tag entfallen 0,8368 gr N und 2,4873 gr P_2O_5.

Analytische Belege für die Phosphorsäurebestimmungsmethode.

Um zu prüfen, ob die von uns angewandte Methode der Bestimmung der Phosphorsäure in den Fäces und den Nahrungsmitteln gute Resultate liefere, verglichen wir dieselbe mit der bewährten alten Methode. (Fresenius, Anleitung zur quant. chem. Analyse. 2. Band. 1877 bis 1887 p. 690.)

Wir schmolzen 1,5 gr getrockneten Koth mit 3 Theilen kohlensauren Natron und 1 Theil salpetersauren Natron in einem Porzellantiegel, weichten die Schmelze mit Wasser auf, brachten dieselbe in ein Becherglas, verdünnten und setzten, während das Becherglas durch ein Uhrglas bedeckt gehalten wurde, langsam Salzsäure bis zum starken Ueberschuss hinzu. Hierauf spritzten wir das Uhrglas ab, brachten die Lösung in eine Porzellanschale und verdampften im Wasserbade bis zur Trockene. Nach Hinzufügen von 10 ccm Salzsäure und etwas Wasser erhitzten wir, filtrirten, verdampften das Filtrat fast zur Trockene, fügten 20 ccm Salpetersäure (specifisches Gewicht 1,2) hinzu, verdampften wieder fast zur Trockene, wiederholten den letzteren Vorgang noch ein zweites Mal, setzten hierauf 5 ccm Salpetersäure hinzu und brachten mit Hülfe von Wasser diese salpetersaure Lösung, die etwa 50 ccm betrug, in ein Becherglas. Nun versetzten wir dieselbe mit 300 ccm 5 % Molybdänlösung (Bereitung siehe Fresenius, l. c. p. 691 Fussnote) und liessen

ca. 6 Stunden bei etwa 50 ° C. stehen. Endlich überzeugten wir uns bei einer abgehobenen klaren Probe, dass die Molybdänlösung keinen Niederschlag mehr gab und filtrirten sodann die ganze Flüssigkeit durch ein kleines Filter. Der Niederschlag, dessen grösster Theil im Becherglase zurückblieb, wurde wiederholt mit kleinen Mengen verdünnter Molybdänlösung (1 vol. zu 3 vol. Wasser) gewaschen, bis er kalkfrei war. Das phosphormolybdänsaure Ammon wurde in möglichst wenig, schwach erwärmten, verdünntem Ammoniak (1 Theil mit 3 Theilen Wasser) gelöst und zwar zuerst der am Filter befindliche Theil des Niederschlages und hierauf der im Becherglase zurückgebliebene Rest. Die Lösung, mit etwas Wasser verdünnt, wurde durch das früher benutzte Filter in ein kleines Becherglas filtrirt und mit verdünntem Ammoniak nachgewaschen. Nun neutralisirten wir den grössten Theil des Ammons mit verdünnter Salzsäure und fügten 8 ccm unverdünnter Ammoniaklösung hinzu. Die Flüssigkeit (etwa 70 ccm) liessen wir erkalten und fügten zu derselben mittelst Pipette tropfenweise unter Umrühren 20 ccm Chlormagnesiamixtur und schliesslich noch 20 ccm starken Ammoniaks. Nach 24 Stunden wurde der entstandene krystallinische Niederschlag von phosphorsaurer Ammonmagnesia durch ein kleines Filter abfiltrirt, mit verdünnter Ammonlösung silberfrei gewaschen und getrocknet. Das Filter wurde in der Platinspinale verbrannt, die Reste mit dem Niederschlag im Tiegel geglüht und nach dem Erkalten gewogen.

I. Versuch. Der Analyse wurden 1,4574 gr trockenen Kothes unterworfen. Der Platintiegel wog 38,8434 gr und mit der Asche 39,1424 gr Es waren deshalb 0,2990 gr pyrophosphorsaure Magnesia vorhanden. welche 0,19125 gr P_2O_5 (1 gr $Mg_2P_2O_7 = 0{,}63964$ P_2O_5) entsprechen. 1 gr trockener Koth enthält demnach 0,1312 gr P_2O_5.

II. Versuch. Verwendete Menge 1,1224 gr Koth. Der Tiegel wog nach der Veraschung 39,0780 gr, die pyrophosphorsaure Magnesia 0,2346 gr, entsprechend 0,1337 gr P_2O_5. 1 gr Koth enthält daher 0,1337 gr P_2O_5.

Das Mittel aus beiden Versuchen beträgt 0,1325 gr P_2O_5 in 1 gr Koth. Die Resultate unseres Verfahrens stellten sich folgendermaassen:

1. Zur Oxydation wurden 0,9798 gr Koth verwendet und zur Titration 26,5 ccm Uranlösung (1 ccm = 5 mgr P_2O_5) gebraucht. In 1 gr Koth waren daher 0,1352 gr P_2O_5 enthalten;

2. oxydirte Menge: 1,1342 gr Koth. Uranlösung: 30,5 ccm. Somit enthält 1 gr Koth 0,1345 gr P_2O_5;

3. oxydirte Menge: 0,7834 gr Koth. Verbrauchte Uranlösung 20,4 ccm, daher in 1 gr Koth 0,1302 gr P_2O_5.

Mittel aus 3 Versuchen: 0,1333 gr P_2O_5 in 1 gr trockenem Koth. Gegen das obige Verfahren ist deshalb eine Differenz von 0,0008 gr, entsprechend 0,6 %. Die zur Titrestellung der Uranlösung in Anwendung gekommene Phosphorlösung wurde auf ihren Phosphatgehalt genau geprüft.

Literatur.

1. P. Regnard, cit. in Charcot, Leçons sur les maladies du système nerveux. 2 éd. 1875. p. 179.
2. A. Boucher, de la maladie de Parkinson et en particulier de la forme fruste. Thèse de Paris 1877.
3. Jules Chéron, de la modification importante que subit la constitution chimique de l'urine dans la paralysie agitante (phosphaturie). Progrès médical 1877, Nr. 48. p. 903.
4. Paul de Saint-Léger, Paralysie agitante. Thèse de Paris 1879.
5. A. Laporte, Contribution à l'étude de la phosphaturie dans la maladie de Parkinson. Thèse de Paris 1879.
6. Denombré, de la maladie de Parkinson. Thèse de Paris 1881 (citirt nach Virchow-Hirsch 1881. II. p. 84).
7. Gauthier, Quelques considérations sur la maladie de Parkinson. Lyon méd. 1888. Nr. 35 et 36.
8. idem. Nouvelles considérations sur la maladie de Parkinson. Lyon médical 1895. tom. 80. Nr. 42 et 43 p. 233, 274.
9. Mossé et Banal, Recherches sur l'excrétion urinaire dans la paralysie agitante. Revue de médecine Paris. 1889. IX. Nr. 7. p. 583.
10. G. Gürtler, Ueber Veränderungen im Stoffwechsel unter dem Einfluss der Hypnose und bei der Paralysis agitans. Arch. f. Psychiatrie. XIV. Bd. 1883. p. 17.
11. C. A. Ewald, Ueber Phosphorsäureausscheidung bei Paralysis agitans und verwandten Formen der Zitterlähmung. Berl. klin. Wochenschr. 1883. p. 484.
12. J. Leva, Klinische Beiträge zur Paralysis agitans, mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens des Harnes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. II. Bd. 1891. p. 75.
13. Giov. Setti, Contributio all' urologia del morbo di Parkinson. Arch. ital. di clin. med. Bd. XXXVI. p. 262. ref. Virchow-Hirsch, 1898. II. p. 107
14. A. Schiff, Hypophysis und Thyreoidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel. Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 12 und Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Suppl.
15. W. Scholz, Ueber den Einfluss der Schilddrüsenbehandlung auf den Stoffwechsel des Menschen, insbesondere bei Morbus Basedowii. Centralbl. f. innere Medicin 1895. Nr. 43 und 44.
16. A. Neumann, Ueber eine einfache Methode zur Bestimmung von Phosphorsäure bei Stoffwechselversuchen. Verhandl. d. Berl. physiol. Gesellsch. XVII. Sitzung 1897. Arch. f. Anat. u. Physiol. Jahrg. 1897, physiol. Abth. p. 552.
17. Woy, Chemikerzeitung 1897. Nr. 44. p. 441.
18. Magnus-Levy, Ueber die Grösse des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme. Pflüger's Archiv. Bd. 55.
19. Neubauer-Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. II. Abth. (Thomas) 9. Aufl. 1890. p. 206.
20. R. v. Limbeck, Untersuchungen zur Lehre vom Stoffwechsel im Greisenalter. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26. p. 437–451. — idem, Ueber Marasmus senilis. Wien medic. Presse. 1894. p. 266.
21. O. Seifert, Beiträge zur Pathologie u. Therapie der Chorea minor. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1877. Bd. XX. p. 319.
22. De Renzi, Variazioni della quantità dell' urea segregata giornalmente in diverse malatti. Ann. univ. di med. e chirurg. 1881. Nr. 8. ref. Centralbl. f. klin. Med. 1881. p. 446.
23. Eulenburg, in Eulenburg's Real-Encyclopädie. Artikel: Chorea.
24. Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIII. p. 269.
25. idem, Bedeutung von Respirationsversuchen für die Pathologie des Stoffwechsels. ibidem. p. 258.
26. H. Rose, Ueber die unorganischen Bestandtheile in den organischen Körpern; Fleitmann, Untersuchungen der unorganischen Bestandtheile in den festen und flüssigen Excrementen des Menschen. Poggendorff's Annalen der Physik und Chemie. 3. Reihe. 16. Bd. (86. Bd. d. g. R.) 1849 p. 376

27. J. A. Porter, Ann. Chem. Pharm. Bd. LXXI, p. 109, im Auszug Pharm. Centr. 1849, p. 779, cit. nach dem Referat in Jahresber. d. Chem. v. Liebig-Kopp f. 1849. p. 555.
28. Grundzach, Ueber die Asche des normalen Kothes. Zeitschr. f. klin. Med. 23. Bd. 1893. p. 70.
29. Salkowski, Die Lehre vom Harn. Berl. 1882. p. 185.
30. A. ab Haxthausen, Acidum phosphoricum urinae et excrementorum. Inaug.-Diss. Halle 1860.
31. Fr. Müller, Ueber den normalen Koth des Fleischfressers. Zeitschr. f. Biol. Bd. XX. p. 336.
32. Magnus-Blauberg, Experim. und kritische Studien über Säuglingsfäces. Berl. 1897.
33. Riesell, Ueber die Phosphorsäureausscheidung im Harn bei Einnahme von kohlensaurem Kalk. Hoppe-Seyler's Med. chem. Untersuch. 3. Heft. 1868. p. 319.
34. Tereg und Arnold, Das Verhalten der Calciumphosphate im Organismus des Fleischfressers. Pflüger's Arch. Bd. XXXII. 1883. p. 122.
35. Schetelig, Ueber Herstammung und Ausscheidung des Kalks im gesunden und kranken Organismus. Virchow's Arch. Bd. LXXXII. 1888. p. 437.
36. K. B. Lehmann, Notiz über die Resorption einiger Salze aus dem Darm. Pflüger's Arch. Bd. XXX. 1884 p. 188.
37. Hagentorn, in Stadelmann's Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. 1890. p. 101.
38. J. Munk, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchow's Arch. Bd. 131. Supplementheft, Berl. klin. Wochenschr. 1887. Nr. 24.
39. Tuczek, Stoffwechsel bei abstinirenden Geisteskranken. Arch. f. Psychiatrie. Bd. XV. 1884. p. 784.
40. Fr. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. 1889. p. 503.
41. A. Schiff, Hypophysis und Thyreoidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel. Wien. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 12.
42. K. B. Hofmann, Ueber Kreatinin im normalen und patholog. Harne. Virchow's Arch. Bd. XLVIII. p. 358.
43. P. Grocco, La creatinina in urinae normali e pathologiche. Ann. di chim. e di farm. ref. Maly's Jahresber. 1887. Bd. XVI. p. 199.
44. E. Ackermann, Studium der täglichen Schwankungen des Kreatinin bei gemischter Kost u. regelmässiger Handarbeit. Compt. rend. soc. biol. Bd. 46. p. 659.
45. M. Rosenthal, Handb. der Nervenkrankh. 1870. p. 225.
46. Weiss, Ein Fall von progr. Muskelatrophie. Wien. med. Woch. 1877. p. 702. — idem, Ein Fall von Pseudohypertrophie der Muskeln. ibid. 1883. p. 615.
47. Langer, Progr. Muskelatrophie mit paralyt. Lendenlordose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XXXII. 1883. p. 400.
48. Pintér, Myositis ossificans progressiva. Dissert. Würzburg. 1883.
49. Joh. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei einem Falle von progr. Muskelatrophie. Inaug.-Diss. Würzburg. 1896.
50. Moitessier, Infl. du travail muscul. sur l'élimin. de la creatinin. Compt. rend. soc. biol. 1891. p. 573.
51. Gley, Sur l'élimination de la créatinine par l'urine. La médec. moderne 1891. p. 538.
52. J. C. Dunlop, D. Nöel Paton, R. Stockmann and Ivison Maccadam, On the influence of muscular exercise sweating and massage on the metabolism. Journ. of physiol. 1897/8. vol. XXII. p. 68.
53. C. v. Noorden, Lehrb. d. Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. p. 146.
54. Bunge, Lehrb. d. phys. u. path. Chemie. 4. Aufl. p. 347.
55. E. Roos, Ueber die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel, nebst Vorversuchen über die Natur der wirksamen Substanz in derselben. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXI. Heft 1. idem, Ueber Schilddrüsentherapie und Jodothyrin. Freib. i. B. 1897.
56. M. Schöndorff, Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Pflüger's Arch. Bd. LXVII. p. 355.
57. Vermehren, Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxödem. Deutsche med. Woch. 1893. p. 1037.

58. K. Bürger, Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels des gesunden Menschen durch Schilddrüsenfütterung. Inaug.-Diss. Halle 1895.
59. K. Georgiewsky, Ueber die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den thierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Med. 1897. 33. Bd. p. 153.
60. W. A. Ord und E. White, Clinical remarks on certain changes observed in the urine in Myxoedema after the administration of glycerine extract of thyroid gland. Brit. med. Journ. 1893. july 29.
61. A. Irsai, B. Vas und G. Gara, Klinische und Stoffwechseluntersuchungen an Strumakranken bei Verabfolgung von Thyreoideapräparaten. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Bd. 22. p. 439.

Nachtrag.

Während der Drucklegung der vorstehenden Arbeit haben wir Gelegenheit gehabt, den Gaswechsel eines weiteren Falles von Schüttellähmung zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Versuche, deren Anordnung jener der bereits mitgetheilten (vgl. S. 385) vollständig glich, theilen wir tabellarisch mit.

Tabelle 56.

Versuchsnummer	Datum	Ventilationsgrösse pro Minute in ccm	Respirationsfrequenz	Durchschnittliche Respirationstiefe in ccm	Volumprocentische Zusammensetzung der Exspirationsluft	Procentisches Sauerstoffdeficit	Pro Minute und Kilogramm: ausgeschiedene CO_2 ccm	Pro Minute und Kilogramm: aufgenommener O ccm	Respirator. Quotient	Bemerkungen
I.	14.2. 1899	6787	19—22	339	N : 80,21 O : 17,54 CO_2 : 2,25	3,72	3,24	5,37	0,604	Tremor in allen Versuchen gering. Versuchsperson seit 16 Stunden nüchtern.
II.	16.2.	6387	19—19,5	319	N : 80,03 O : 17,54 CO_2 : 2,43	3,67	3,30	4,98	0,662	
III.	17.2.	6733	20	310	N : 80,16 O : 17,22 CO_2 : 2,62	4,02	3,28	5,04	0,652	
IV.	18.2.	5722	17—19,5	318	N : 80,15 O : 17,36 CO_2 : 2,49	3,88	3,03	4,72	0,642	

7. Clemens T., 51jähriger Müller. Seine Krankheit begann vor 6 Jahren (1892) mit Schwäche und leichter Steifigkeit des linken Beines, die stetig zunahmen, so dass er $^1/_2$ Jahr später nur mehr mit Hülfe eines Stockes zu gehen vermochte. Im Jahre 1894 wurde die linke, obere Gliedmaasse schwächer und steif, ihre Bewegungen langsam. Zwei Jahre später hatten diese Erscheinungen auch die rechten Extremitäten ergriffen. Jetzt erst bemerkte er Zittern, welches wiederum in der linken unteren Extremität begann, rasch auf die linke obere und bald auch auf jene der rechten Körperhälfte überging, dabei an Stärke zunehmend. Der Kranke klagt auch über Schlaflosigkeit, Angst- und Hitzegefühl.

Befund (am 11. Februar 1899). Vorzeitig gealtert. 47 kg schwer. Gesichtsausdruck auffallend starr. Haut heiss und feucht. Bewegungen schneckenartig langsam. Der Kranke vermag sich nur mit ausgiebiger Unterstützung aufzurichten; auf die Füsse gestellt, bewegt er sich mit langsamen, kleinen Schritten, die Füsse am Boden fortschiebend weiter. Dabei besteht eine starke Tendenz nach rückwärts zu fallen (auch ohne entsprechenden Impuls). Propulsion weniger deutlich. Typisch gebeugte Haltung. Rechte Hand in Schreibfederhaltung, links der 1. und 2. Finger gestreckt, der 3. bis 5. in die Hohlhand eingeschlagen. Schütteltremor, der bei groben activen sowie bei passiven Bewegungen abnimmt, sich bei feineren Bewegungen jedoch steigert. Bedeutende Muskelstarre sowohl an den oberen als an den unteren Extremitäten, an letzteren geringes Zittern (links stärker als rechts).

Arteriosclerosis. Lungen gross. Keine Bronchitis.

Das Zittern war während aller, an diesem Kranken angestellten Versuche ziemlich gleichartig und nur gering. Unterschiede in der Grösse der Lungenlüftung und des Gaswechsels, wie sie die einzelnen Gaswechselversuche an dem Kranken 4 (S. 382 und S. 397) gezeigt hatten, kamen hier nicht zu Stande. Beide Grössen verhielten sich so, wie bei erstgenanntem Kranken, solange er relativ muskelruhig war, sie weichen also nicht wesentlich von normalen ab.

XIV.

Besprechungen.

1.

J. Mannaberg, Die Malariakrankheiten. Mit 4 Tafeln und 2 Karten in Farbendruck. 452 Seiten. Wien 1899. Alfred Hölder (II. Theil des II. Bandes von Nothnagel's specieller Pathologie und Therapie).

Einer historischen Einleitung (im allgemeinen Theile des Buches) folgt eine kurze Schilderung der Verbreitung der Malaria auf der Erdoberfläche; derselben sind zwei sehr instructive Karten (eine solche der Erdoberfläche und eine von Europa) beigegeben, in welche die Malariaendemie, resp. deren Intensität, eingetragen ist. Auf der ersterwähnten Karte springt besonders das Freibleiben des australischen Festlandes nebst Neuseeland sowie der südlichsten Theile von Afrika und Amerika in die Augen. Diese Karten dürften nicht nur für den Arzt, sondern — bei den grossen colonisatorischen Bestrebungen der Jetztzeit — auch für weitere Kreise ein Interesse bieten.

Bei der Erörterung der Aetiologie ist den klimatischen und tellurischen Bedingungen für das Vorkommen der Malaria entsprechend Rechnung getragen. In diesem Capitel werden ferner die Golgi'schen Untersuchungen über die Multiplicität des Malariavirus, d. h. die Unterscheidung verschiedener Parasitenspecies, eingehend besprochen und die Untersuchungen Anderer in dieser Hinsicht mit den Ansichten des Verfassers in Einklang zu bringen gesucht.

Verfasser bedient sich der von ihm schon früher empfohlenen Eintheilung in Malariaparasiten mit Sporulation ohne Syzygienbildung, d. h. ohne Halbmonde, wozu der Quartan- und der gewöhnliche Tertianparasit zu rechnen sind, und in Malariaparasiten mit Sporulation und mit Syzygienbildung, d. h. mit Halbmonden, wozu der pigmentirte und der unpigmentirte Quotidianparasit und der maligne Tertianparasit zu rechnen sind.

Während aber bisher betreffs des Infectionsweges vorwiegend die Wasser- und die Lufttheorie in Geltung waren, hat in letzter Zeit die Mosquitotheorie (welche ja auch von R. Koch neuestens verfochten wird) mehr an Boden gewonnen, besonders seitdem Grassi in erfolgreicher Weise experimentelle Versuche mit verschiedenen Mosquitospecies, und zwar solchen, welche in Malariagegenden vorherrschen, angestellt hat.

Von grossem Interesse sind dann ferner die Angaben des Verfassers über den Einfluss der Rasse für die Empfänglichkeit der Malaria und über die Acclimatisation. Diesen Ausführungen folgt eine Besprechung der allgemeinen Symptomatologie (des Fiebers, der Milztumors, der Anämie, der Haut- und Harnveränderungen).

Im speciellen Theile seines Buches hat sich Verfasser in Anlehnung an Golgi's Nachweis der Verschiedenheit der Parasitenspecies bei verschiedenen Fieberformen der einzig rationellen Einteilung der verschiedenen Malariafieber zugewandt und dabei die den betreffenden Parasitenspecies eigenthümlichen, klinischen Erscheinungen hervorgehoben — d. h. ein Schema auf parasitärer Grundlage geschaffen. Er unterscheidet nämlich 1. Fieber, welche durch die gewöhnlichen Tertian- und die Quartanparasiten erzeugt werden (typische Wechselfieber), 2. Fieber, welche durch halbmondförmige Parasiten hervorgerufen werden, 3. Fieber, welchen beiden Parasitenarten zu Grunde liegen (Mischinfectionen) und 4. larvirte Fieber. Im Gegensatze zu den gewöhnlich gutartig verlaufenden Fiebern der ersten Gruppe können die mit halbmondförmigen Parasiten versehenen Fieber der zweiten Gruppe (bei der nur quotidianer und tertianer Fiebertypus beobachtet wird) bekanntlich perniciöse, d. h. das Leben bedrohende Formen annehmen.

Dieser Perniciosität hat Verfasser ein eigenes, umfang- und inhaltreiches Capitel gewidmet, während die Mischinfectionen und larvirten Fieber ihrer geringeren Bedeutung entsprechend nur kurz abgehandelt werden.

Nach der Besprechung der Recidive und Reinfectionen wendet sich Verfasser der chronischen Malariainfection zu, wobei besonders der Malariacachexie, „als Ausdruck der im Blute sich abspielenden Störungen" Erwähnung geschieht. Bei Erörterung der Complikationen und Folgezustände werden die einzelnen Organfunktionen der Malariakranken einer eingehenden Kritik unterzogen.

Mit Recht bezeichnet Verfasser als das einzige verlässliche, differentialdiagnostische Merkmal zwischen Malaria und anderen Infectionskrankheiten den Malariaparasiten.

In dem Capitel über pathologische Anatomie der Malaria hat Verfasser bei der acuten Erkrankung auf die Melanämie, bei der chronischen auf die Veränderungen von Milz, Leber und Knochenmark sein Hauptaugenmerk gerichtet.

In der übrigen Eintheilung des Buches, d. h. in Berücksichtigung der Diagnose, Prognose und Therapie weicht Verfasser nicht von der üblichen Eintheilung anderer Lehrbücher ab und bespricht hierbei eingehend die klinischen Erscheinungen, die Art der Chininwirkung und den Blutbefund, bezw. den Nachweis der Malariaparasiten und pigmenthaltigen (melaniferen) Leukocyten. Es ist jetzt mit Sicherheit nachgewiesen, dass das den Malariakranken einverleibte Chinin die Malariaparasiten im Blute tödtet; nur die Reihe der Halbmondkörper wird für unempfindlich gegen Chinin angesehen. Verfasser erörtert dann die verschiedenen Arten der Chininmedikation, u. A. auch die intravenöse Darreichung dieses Arzneimittels nach Baccelli. An die Besprechung der Nebenwirkung und Ersatzmittel des Chinins reiht sich die

Behandlung der chronischen Malaria und Cachexie. Eine Abhandlung über allgemeine und individuelle Prophylaxe bildet den Schluss des höchst instructiven, gediegenen Werkes.

Die dem Buche beigegebenen vier Tafeln mit Abbildungen der verschiedenen Species der Malariaparasiten sind mustergültig.

Mit Fug und Recht kann das Mannaberg'sche Werk als eine Zierde des Nothnagel'schen Handbuches bezeichnet werden.

H. Rieder-München.

2.

Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena, G. Fischer. 1899. I. Hälfte (564 S.) 12 Mark.

Das Kunkel'sche Handbuch der Toxikologie ist in erster Linie für die Bedürfnisse des Praktikers geschrieben. Es legt den Hauptwerth auf sorgfältige Beschreibung der Symptomatologie der verschiedenen Intoxikationen, sucht aber zugleich — und dies gibt dem Werke einen hohen wissenschaftlichen Werth — die geschilderten Einzelstörungen mittels des vorhandenen Beobachtungsmaterials und der Ergebnisse des Thierexperiments theoretisch zu erklären. Das Buch bringt nach einer kurzen Einleitung, in welcher Wesen und Art der Vergiftung, Gegenreaction des Organismus, und allgemeine Therapie der Intoxicationen besprochen werden, einen Abschnitt: „Allgemeine Toxikologie der Organe und Functionen" (§ 6 bis 18, S. 17 bis 90). Diese Paragraphen sind überschrieben: „Blut", „Leber", „Centralnervensystem", „Athmung" u. s. w. In denselben wird die Beeinflussung der Organe bezw. Functionen nach allgemeinen Gesichtspunkten besprochen. Diese Erörterungen sind ganz vom Standpunkt der allgemeinen Pathologie geschrieben und enthalten eine Fülle von eigenartigen, anregenden Gedanken. Der dritte, bei weitem grösste Theil, behandelt die specielle Toxikologie. Der Stoff ist nach chemischem Eintheilungsprincip geordnet, welches Princip der Verfasser — wohl mit Recht — für das zweckmässigste hält. Abschnitt A (S. 90 bis 387) behandelt die anorganischen Körper. Abschnit B (Kohlenstoffverbindungen) enthält auf S. 387 bis 516 die Körper der Fettreihe, auf S. 316 bis 564 einen Theil der aromatischen Körper. Band II, der in Jahresfrist erscheinen soll, wird die gesammten N-haltigen Präparate (Alcaloide), sowie die pflanzlichen und thierischen Gifte, die sich nicht in's chemische System einreihen lassen, enthalten. Einzelnen grösseren Abschnitten sind allgemeine Capitel vorangestellt; so enthält z. B. § 97 Allgemeines über die Körper der Fettreihe, § 126 Allgemeines über die Benzolderivate. In diesen Paragraphen wird das allgemeine Verhalten dieser Körpergruppen, sowie die Beziehungen zwischen der chemischen Natur der Verbindungen und ihrer physiologischen Wirkung, kurz, aber treffend, gekennzeichnet. Den Bedürfnissen des Praktikers entsprechend sind die häufigsten Vergiftungen am eingehendsten geschildert, jedoch sind auch ganz seltene Gifte, sowie auch nur theoretisch interessante giftige Körper besprochen, so dass eine seltene Vollständigkeit erreicht ist. Bei den einzelnen Giften werden zunächst die physikalisch-chemischen Eigenschaften des giftigen Körpers kurz geschildert; dann wird das Zu-

standekommen der Vergiftungen erörtert; hierauf wird zunächst ein allgemeines klinisches Bild der Intoxication entworfen, sodann die Wirkungen auf die einzelnen Organe und Functionen analysirt und schliesslich versucht, eine Erklärung des Wesens der Vergiftung zu geben; zuletzt werden Diagnose, Prognose und therapeutische Maassnahmen besprochen. Ein Abschnitt über den Nachweis des betreffenden Giftes fehlt gänzlich. Der Autor sagt in der Einleitung: „Die sichere Handhabung der analytischen Methodik verlangt viele specialistische Erfahrung, die man nicht aus kurzen Notizen gewinnen kann.“ Es wird daher ein für alle Male auf die Bücher von Dragendorff und Otto verwiesen. — Wenn nun auch ohne Weiteres zugegeben werden muss, dass keine, noch so eingehende Beschreibung die praktische Uebung ersetzen kann, so erscheint es doch für den Arzt, namentlich für den Gerichtsarzt, wünschenswerth, zu wissen, nach welcher Zeit und mit welcher Sicherheit sich Gifte nachweisen lassen, wie bei dem Nachweis verfahren wird, und welche Schlüsse sich aus den, von dem Chemiker vorgelegten Beweisproben ziehen lassen. Die Einfügung dieser Abschnitte (in einer zweiten Auflage) dürfte den Umfang des von vornherein ja gross angelegten Werkes nur wenig erhöhen; sie würde sicher noch zur Vervollkommnung des ausgezeichneten Buches beitragen. Heinz-Erlangen.

XV.

Aus der medic. Klinik des Herrn Prof. R. v. Jaksch.

Beiträge zur Kenntniss der Entstehung, des Vorkommens und der Bedeutung „eosinophiler" Zellen, mit besonderer Berücksichtigung des Sputums.

Von

Dr. Emil Fuchs,

Externarzt.

Wer jemals ein in Ehrlich's Weise gefärbtes Blutpräparat betrachtet hat, dem werden in dem farbenprächtigen Bilde, das sich ihm darbot, vor Allem wohl die „eosinophilen" oder wie sie von ihrem Entdecker Ehrlich[1]) auch genannt wurden, die Zellen mit den α-Granulationen, aufgefallen sein; was Wunder, wenn sie das Augenmerk zahlreicher Forscher auf sich gelenkt haben? Denn „die eosinophilen Körnungen bieten," wie Hein[2]) bemerkt, „was die Prägnanz der Färbeneigung und die Art ihres Vorkommens betrifft, unter allen übrigen Formen von Granulationszellen die auffallendsten Eigenschaften dar."

Wenn der wissbegierige Beobachter aber nach dem Orte und der Art ihrer Entstehung fragt und in der Literatur diesbezüglich Umschau hält, so wird ihm schon aus den zahlreichen Antworten, die er erhält, klar, dass man sich hierüber sehr wenig klar ist. —

Von Ehrlich wird die Ansicht vertreten, dass das Knochenmark die Bildungsstätte für alle im Blute kreisenden eosinophilen Zellen sei, eine Ansicht, die von Einhorn[3]) bestätigt wird; bei Vögeln soll indessen auch die Milz an ihrer Bildung betheiligt[4]) sein (Ehrlich), was Deny's[5]) jedoch bestreitet.

1) Ehrlich, Zeitschrift f. klin. Med. I. 555. 1880 u. siehe Müller-Rieder.

2) Hein, „Ueber das Vorkommen eos. Zellen im Sputum. Inaug.-Diss. 1894 Würzburg.

3) Einhorn, Ueber das Verhalten d. Lymphdrüsen zu den weissen Blutkörperchen. Inaug-Diss. Berlin 1884. p. 2. Siehe Müller-Rieder l. c.

4) Ehrlich, siehe Müller-Rieder l. c.

5) Denys, siehe Müller-Rieder l. c.

Müller und Rieder[1]) treten diesen Anschauungen entgegen und behaupten, dass die im Blute kreisenden eosinophilen Zellen sich sehr deutlich von denen des Knochenmarkes, sowohl durch ihr morphologisches, als ihr vitales Verhalten am geheizten Objectträger. unterscheiden, so dass sie nicht das Knochenmark als Ursprungsort ansehen können.

Entsprechend der modernen Auffassung, dass die Darmschleimhaut die Bildungsstätte für die weissen Blutzellen bilde, nimmt Stutz[2]) hier ihre Entstehungsstätte an.

M. Schulze[3]), einer der ältesten und bedeutendsten Blutforscher, lässt sie im Blute selbst entstehen.

Prüfen wir diese Ansichten, so müssen wir zugeben, dass in der That die Schultze's am meisten für sich hat; wenn man gefärbte oder native Blutpräparate studirt, so kann man in den feingranulirten i. e. den mit neutrophilen Granulationen gefüllten Leukocyten Ehrlich's, einzelne gröbere eosinophile Granula hier spärlich, dort reichlicher entdecken; sogenannte „Uebergangsformen", wie sie Schultze, der diese Beobachtungen zuerst machte, beschreibt. Beobachtungen, die ich sowohl für das Blut, als auch für das Sputum und den Eiter bestätigen kann; jedoch glaube ich auf Grund meiner Untersuchungen annehmen zu können, dass dies nicht der einzige Entstehungsmodus ist. Untersuchen wir Blut oder auch Sputum in der weiter unten geschilderten Weise, so sieht man in einzelnen mono- oder auch polynucleären Zellen eine nach unserer Methode tiefroth gefärbte, anscheinend homogene Masse, an der man keinerlei Granulationen wahrnimmt; sieht man aber genauer zu, so bemerkt man an den Rändern Ein- und Abschnürungen. als deren Resultat hie und da kleine Granula auftreten; bei einzelnen erscheint der Process weiter vorgeschritten, so dass man in der Peripherie sehr zahlreiche Granula, in der Mitte jedoch noch eine homogene Masse erblickt.

Przewoski[4]) glaubt, dass sie unvollkommen entwickelte Erythrocyten sind; eine analoge Anschauung hat Schmidt-Senner und Baunwart (siehe Sacharoff l. c.) ausgesprochen.

Sacharoff[5]) wendet sich gegen diese Hypothesen und behauptet auf Grund von Präparaten, die er aus den Rippen der

1) Müller-Rieder, D. Archiv f. klin, Medic. 48—105. 1891.

2) Stutz, Ueber eos Zell. in der Schleimhaut d. Darmcanals. Inaug.-Diss. Bonn 1895. Siehe Teichmüller l. c.

3) Schultze, Müller-Rieder l. c.

4) Przewoski, E., siehe Teichmüller l. c. u. Saccharoff l. c.

5) Saccharoff, Archiv f. mikr. Anatomie. 45. 370. 1895.

Vögel gewann, dass die eosinophilen Granula aus den Kernkörperchen der Hämatoblasten hervorgehen.

Tettenhammer[1]) lässt sie aus degenerirender Kernsubstanz entstehen.

Wenn schon bezüglich der Herkunft der eosinophilen Zellen des Blutes die Ansichten so divergiren, so ist dies hinsichtlich der des Sputums noch in erhöhtem Maasse der Fall.

Zwei Ansichten stehen aber einander diametral gegenüber.

Ehrlich u. A. leiten sie aus dem Blute ab, indem sie sie für ausgewanderte Zellelemente ansehen.

Und in der That, sie haben recht viel für sich!

Aus welchen geformten Elementen besteht das Sputum? Wir sehen dabei in jedem Falle Erythrocyten[2]), wir sehen weiter mono- und polynucleäre Leukocyten mit und ohne neutro- und basophilen Granulationen, wir sehen Epithelien der Mundhöhle, der Bronchialschleimhaut, schliesslich fehlen nicht Bindegewebszellen; warum sollten unter den aus dem Blute stammenden Elementen die eosinophilen Zellen fehlen? Berücksichtigen wir ferner die Thatsache, dass eosinophile Zellen in beinahe allen physiologischen und pathologischen Secreten sich finden, so hat es den Anschein, als ob die Ansicht derjenigen, die annehmen, dass sie am Orte ihrer Ausscheidung (Weiss, Gollasch, Fink, Mandybur, Stein), d. h. in der Lunge und in den Bronchien sich bilden, unbegründet wäre.

Wenn dagegen die eosinophilen Elemente des Sputums sämmtlich aus dem Blute stammen würden, so müssten wir wohl dort, wo wir sie im Sputum in oft colossalen Mengen nachweisen können, sie wohl auch, wenn die Untersuchungen recht oft und zu verschiedenen Zeiten angestellt werden, wenigstens das eine oder andere Mal im Blute vermehrt finden. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. Zwar geben Fink[3]) und Schmidt[4]) an, dass beim Asthma bronchiale zur Zeit der Anfälle die eosinophilen Zellen im Blute vermehrt sein sollen, indess wurden diese Angaben nicht für alle Fälle bestätigt[5]), andererseits stehen sie nach Hein zu der colossalen Menge im Sputum in keinem Verhältniss.

Untersuchen wir das Sputum bei einer Bronchitis, so finden wir in manchen Fällen die erwähnten Gebilde, so reichlich wie

1) Tettenhammer, siehe Teichmüller l. c.

2) Jaksch, kl. Diagnostik. IV. Aufl. p. 124. 1896.

3) Fink, Beiträge zur Kenntniss eos. Zellen am Eiter u. Sputum. Inaug.-Diss. Bonn 1890.

4) Schmied, Zeisschr. f. klin. Med. 20. 476. 1892.

5) Siehe Leyden, D. med. Wochenschrift XVII. S. 1085. 1891.

beim Asthma bronchiale; und im Blute finden wir die normale Zahl für die im Blute kreisenden eosinophilen, vielleicht eine leichte Vermehrung oder Verminderung, doch alles dies nur innerhalb der physiologischen Schwankungen, innerhalb der normalen Grenzen; hat man ja dieses Verhalten als differentialdiagnostisches Moment zwischen Asthma bronchiale und Emphysem mit Bronchitis heranziehen wollen (Weiss). Wenn sie also nicht, oder zum grossen Theile nicht aus dem Blute stammen, so müssen wir annehmen, dass sie im Respirationstracte sich bilden. Zu demselben Resultate kommt Mandybur[1]) auf Grund folgenden Schlusses:

„Die eosinophilen Zellen sind beim Asthma meist mononucleär; da nun die mononucleären eosinophilen Leukocyten auf der Höhe des Anfalles im Blute nur in kleiner Zahl nachweisbar sind, andererseits aber diese Zellformen in dem während des Anfalles entleerten Sputum sich massenhaft finden, so scheint der Schluss berechtigt zu sein, dass diese Zellen in der Bronchialschleimhaut entstehen."

Noch eines Befundes aber muss ich Erwähnung thun, welcher mir für die Erforschung des Ortes und der Art der Entstehung eosinophiler Zellen von einer gewissen Bedeutung zu sein scheint, und wenngleich ich die gleich mitzutheilenden Beobachtungen auch nur im Sputum machte, so lassen sie meines Erachtens auch einen Rückschluss auf die eosinophilen Zellen im Allgemeinen zu.

Als ich während meiner Sputumuntersuchungen im December vorigen Jahres durch einen Zufall Gelegenheit hatte, eine Reihe hämorrhagischer Sputa hintereinander zu untersuchen — diese stammten von verschiedenen Kranken her, Kranken, die an Hämoptoë, hämorrhagischem Infarct, Pneumonien und traumatischer Blutung litten, — da war mir bei mehreren nebst der natürlich grossen Zahl von Erythrocythen auch die der eosinophilen Zellen und freien Granula einerseits, bei den neutrophilen eine besonders starke Körnung andererseits aufgefallen, und dass diese letzterwähnten Erscheinungen mit der Abblassung des hämorrhagischen Characters des Sputums noch zunahmen. Es lag für mich die Vermuthung nahe, dass die eosinophilen Granula aus zerfallenen und veränderten rothen Blutkörperchen entstehen könnten. Als ich nun diese meine Vermuthung Herrn Prof. v. Jaksch mittheilte, ermunterte er mich, in meinen Beobachtungen fortzufahren und ich konnte sie in 5 Fällen von 8 machen (2 Infarcte, 2 Hämoptoe, 1 abgelaufene Pneumonie). Ein Versuch, den ich auf Anregung meines hochverehrten Lehrers unternahm, bestand in Folgendem. Es wurden ungefähr

1) Mandybur, Wiener medicin. Wochenschrift 1892.

20 ccm eines bei einer Venaesectio gewonnenen Blutes mit 100 ccm eines tuberkulösen, keine eosinophilen Zellen enthaltenden Sputums gemischt und im Brutschrank durch 48 Stunden stehen gelassen; indessen gelang es mir nicht, eosinophile Zellen nachher nachzuweisen.

Die Gründe, die für die Richtigkeit meiner Annahme sprachen, waren folgende: 1. Die rothen Blutkörperchen sind in gewissem Sinne eosinophil. 2. Die eosinophilen Granula sind Eiweisskörper.[1]) 3. Sie enthalten Hämoglobin.[2]) 4. Sie enthalten Eisen.[3]) 5. Im Blute, woher sie bei einer Hämoptoë stammen könnten, waren sie nicht vermehrt. 6. Der positive Befund bei hämorrhagischen Sputis. 7. Das früher angeführte Moment, dass man in einzelnen eosinophilen Zellen zuweilen in der Mitte eine anscheinend homogene Masse findet, die einem aufgenommenen Erythrocyten entsprechen könnte. —

Diese meine Annahme, war für mich damals ganz neu, indessen habe ich beim Studium der Literatur eine ähnliche Ansicht von Hoyer[4]) vertreten gefunden.

Indessen würde ich diesem Befunde keine solche Bedeutung beimessen, wenn nicht ein Umstand denselben ganz besonders interessant machen würde, das ist die, nachdem meine Untersuchungen schon beendet waren, erschienene Arbeit v. Klein.[5]) Auf Grund eines von ihm selbst und zweier von William Harmsen[6]) beobachteten Fälle von Pleuritis hämorrhagica, bei denen sich im Exsudate eosinophile Zellen reichlich fanden, kommt er auf Grund genauer Zählungen zu folgendem Resultate:

1. Bei oder durch die Resorption der hämorrhagischen Flüssigkeit haben die eosinophilen Zellen, deren Zahl im Blute nicht vermehrt war, an Zahl bedeutend zugenommen.

2. Mit der Steigerung der Eosinophilie des Exsudates ging eine bedeutende Zunahme der Eosinophilen im Blute einher.

3. Die Bluteosinophilie ist eine Folge der Eosinophilie des Exudates, d. h. die Folge der Resorption einer hämorrhagischen Flüssigkeit.

Ich glaube, es liegt sehr nahe, wenn wir zwischen den Auseinandersetzungen Klein's und den unserigen eine gewisse Aehn-

1) Renaut siehe Hein, I.-D. S. 10, Weiss siehe Hein l. c.

2) Przewoski siehe Saccharoff l. c. Archiv f. mikr. Anat. XLV, — 371 — 1895.

3) Bannwart s. Teichmüller l. c.

3) Barker s. Teichmüller p. 576. l. c.

4) Hoyer siehe bei Saccharoff. l. c.

5) Klein St., Centralblatt f. innere Medic. 20. 97—1899.

6) Harmsen W., I.-D. Dorpat 1894. Siehe bei Klein St., loc. cit.

lichkeit herausmerken; hier wie dort ist mit der Resorption von Blut eine Zunahme der „Eosinophilen" zu constatiren.

Wenn Klein schreibt „aus dem Angeführten geht hervor, dass die wichtigste Rolle beim Entstehen der Eosinophilie in dem Inhalte der krankhaft veränderten Pleura und im Blute, nur das dort befindliche Blut und die Leukocyten spielen; dieser Inhalt und das letzteren umgebende Pleuragewebe stellen nur den Boden dar, auf welchem die Eosinophilie zur Entwicklung kommt. Als Stoff für die eosinophilen Granula des Pleuraexsudates dienen somit die rothen Blutkörperchen[1]"), so wird Niemand eine gewisse Analogie mit den von uns schon früher geschilderten Beobachtungen im hämorrhagischen Sputum verkennen können.

An diesen mit äusserster Objectivität geschilderten Angaben Klein's zu zweifeln, liegt für mich absolut kein Grund vor, umsoweniger, als ich in der Lage bin, einen ähnlichen, allerdings nicht so genau beobachteten Fall mitzutheilen.

Es handelte sich um einen Mann, bei dem die Diagnose auf Pleuritis und Peritonitis tuberculosa gestellt war. Die Probepunction des Exsudates ergab, wie es ja bei derartigen Processen gewöhnlich der Fall zu sein pflegt, eine leicht hämorrhagisch gefärbte Flüssigkeit; die mikroskopische Untersuchung des gefärbten Präparates eine reichliche Anzahl eosinophiler mononucleärer Leukocyten, die des Blutes 12 % eosinophile, die übrigens noch mit der Resorption des pleuritischen und peritonitischen Exsudates zunahm.

Aus diesen Beobachtungen geht wohl mit Sicherheit hervor, dass die rothen Blutkörperchen in der Genese der eosinophilen Zellen eine gewiss nicht unbedeutende Rolle spielen, ob aber der Schluss Klein's richtig ist, dass die eosinophilen Zellen des Exsudates secundär ins Blut wandern, ob nicht vielmehr die zertrümmerten Erythrocyten in die Blutbahn gelangen und sich erst hier die eosinophilen Zellen bilden, das scheint mir noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Wenn wir nun bei jenen pathologischen Processen, wo rothe Blutkörperchen in Menge zu Grunde gehen, die eosinophilen Zellen vermehrt finden, so spricht dies einerseits für unsere Annahme, andererseits ist eine solche Eosinophilie thatsächlich für Erkrankungen, die mit hämorrhagischer Diathese einhergehen, erwiesen.

Eine andere Frage, ob die eosinophilen Zellen, die wir im Sputum finden, mit jenen, die im Blute schwimmen, vollständig identisch sind, weil ich gewisse morphologische Unterschiede zwischen diesen

1) Klein p. 105. loc. cit.

und jenen wahrgenommen habe, und weil, wie wir ja schon früher gesehen haben, sie in gewisser Beziehung ein von denen des Blutes verschiedenes Verhalten zeige.

Diese zu beschreiben, hiesse Eulen nach Athen tragen; ist dies ja von zahlreichen und bedeutenden Autoren in ausgezeichneter Weise geschehen. Doch auch die des Sputums sind schon öfters, besonders von Fink[1]) und Hein[2]) u. s. w. beschrieben worden.

Aber abgesehen von den von diesen Autoren geschilderten schlauch-, spindel- und birnförmigen Gebilden, welche ja, wie Fink bemerkt, Kunstproducte sein können, obzwar man ja in Blutpräparaten trotz der oft gleichen Insulte dergleichen nie sieht, glaube ich auch in der Form und Anordnung der Granulationen einige Unterschiede bemerkt zu haben. Während z. B. Schönbrod[3]) angibt, dass die Granulationen des Blutes stets vollkommen kugelige, vollkommen ebenmässige Pünktchen darstellen, kann ich dies für eine Reihe von Zellen im Sputum nicht bestätigen. Es steht zweifellos fest, dass ein grosser Theil eosinophiler Zellen des Sputums sich von solchen des Blutes morphologisch nicht unterscheide, bei einigen war mir im Gegensatz zu der oben erwähnten Beschreibung Folgendes aufgefallen. Die Granula sind hier oft strichförmig, plump nach Art eines gestrichelten Knäuels angeordnet, die Granula selbst von ganz verschiedener Grösse. Ich möchte in Folge dessen jedoch zwischen den eosinophilen granulirten Zellen des Blutes und des Sputums keinen principiellen Unterschied machen, ich möchte nur bemerken, dass mir auch diese Momente für verschiedene Entstehungsorte bezw. Entstehungsarten zu sprechen scheinen.

Dass eosinophile Zellen in jedem normalen menschlichen Blute vorkommen, ist eine längst bekannte Thatsache.

Schon Ehrlich und sein Schüler Schwartze[4]) haben dies richtig erkannt. Ihre Zahl ist grossen Schwankungen unterworfen und die von Gollasch[5]) angegebenen Grenzen 5—10 % werden sowohl nach oben als unten oft überschritten. Einen gewissen Einfluss auf ihre Zahl haben gewisse physiologische Zustände. Bei

1) Fink, Beiträge zur Kenntniss d. eos. Zell. des Eiters u. des Sputums. I.-D. Bonn 1890.

2) Hein, Ueber das Vorkommen d. eos. Zellen im Sputum. I.-D. Erlangen. 1894. p. 9 u. 10.

3) Schönbrod, Ueber den gegenwärtigen Stand der Beurtheilung der eosinophil. Zellen im Blute und Sputum. I.-D. München. 1895. p. 10.

4) Schwartze, G., Eosinophile Zellen. I.-D. Berlin. 1880. Siehe Schönbrod l. c.

5) Siehe Müller-Rieder l. c.

Neugeborenen [1]) und Kindern einerseits, bei Greisen andererseits, wird das Mittel überschritten. Interessant ist die Mittheilung dass sie auch während der Lactation und Menstruation [2]) vermehrt sein sollen. — Tanszk [3]) hat an dem Hungerkünstler Succi sie vermehrt gefunden.

Nach v. Limbeck [4]) sollen sie im normalen Blute meist mononucleär sein, ein Befund, den ich nicht bestätigen kann.

Wenn schon unter normalen Verhältnissen die Zahl der eosinophilen Zellen des Blutes solchen Schwankungen unterworfen ist, so wird es uns nicht wundern, wenn dies bei pathologischen Processen noch mehr der Fall ist. „Im leukämischen Blute ist die absolute Menge der eosinophilen Zellen stets, oft in hochgradigem Maasse vermehrt.“ [5]) Indessen ist es bekannt, dass sowohl einerseits Fälle von Leukämie ohne, andererseits stattliche Vermehrungen ohne Leukämie beobachtet wurden. Auch die von Müller-Rieder [6]) für die Leukämie als characteristisch beschriebenen Markzellen Cornils (Cellules medullaires) finden sich weder bei allen Fällen von Leukämie, noch sind sie hierfür characteristisch, indem sie z. B. bei Sarkom von v. Jaksch [7]) gefunden worden. Findet man jedoch bei starker chronischer Leukocytose Vermehrung der eosinophilen Zellen, so spricht ein solcher Befund noch am ehesten für Leukämie, da sie bei acuten Leukocytosen nur in geringer Menge vorhanden sind [8]), was ich vollständig bestätigen kann.

Eosinophilie des Blutes findet sich weiter bei „chronischen Veränderungen der Blut bereitenden Organe.“ [9]) Dass dieser Satz Ehrlich's heutzutage in dieser allgemeinen Fassung nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, darüber werden wohl alle Autoren einig sein.

Ehrlich selbst erwähnt eine chronische Erkrankung des Knochenmarkes wo keine Vermehrung bestand, desgleichen konnten weder v. Limbeck [10]), noch Müller-Rieder diesen Satz für Ostiomyelitiden bestätigen. Mit der perniciösen Anämie verhält es sich ähnlich wie mit der Leukämie.

---

1) Canon, siehe Hein l. c.

2) Klein, Ctrbl. f. inn. Med. Nr. 4. 1899. p. 107.

3) Tanszk, Hämatol. Untersuchungen am hungernden Menschen. Wien. klin. Rundschau X. 307. 1896.

4) Limbeck, R. v., Klin. Path. d. Blut. 1890. p. 70.

5) Ehrlich, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. I. 1880. S. 60.

6) Müller-Rieder l. c.

7) K. v. Jaksch, Kl. Diagnost. 4. Aufl. p. 36. 1896.

8) Spilling, Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie. I.-D. Berlin 1880. p. 15 u. Ehrlich siehe Müller-Rieder l. c.

9) Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. I. 1880. 560.

10) Limbeck, siehe Müller-Rieder l. c.

Weder kann eine Eosinophilie des Blutes als differentialdiagnostisches Moment gegenüber secundären Anämien gelten, noch braucht eine solche vorhanden zu sein. Bei Chlorosen finden wir sie manchmal vermehrt, manchmal vermindert[1]), was auch mit meinen Beobachtungen stimmt wie auch die Angabe Neussers, im Gegensatz zu Engel[2]), dass dies ohne prognostischen Unterschied ist.

Zappert's[3]) Angaben, dass bei Nephritis Bluteosinophilie zu constatiren ist, gelten, wie sich aus meinen Beobachtungen ergibt, durchaus nicht ausnahmslos.

Die Erkrankungen der Haut bilden eine weitere Gruppe, die mit Bluteosinophilie einhergeht.

Sowohl bei Lymphodermia perniciosa[4]), bei Eczem[5]), Psoriasis[5]), Prurigo[6]), Ichthyosis[6]), wie bei Pemphigus[6]), Syphilis[6]), wie auch bei künstlicher Blasenbildung, bei Scorbut[7]) u. A. ist sie beschrieben worden. Neusser[8]) folgert daraus, dass die Haut ebenfalls an ihrer Bildung sich betheiligt, eine Ansicht, welche nach unseren Beobachtungen sich als sehr wohl begründet erweist.

Nach Bückler[9]) sollen sie bei Helminthiasis vermehrt sein und in jüngster Zeit wurden 2 Fälle von Trichinosis durch Thayer[10]) und T. R. Brown[11]) mitgetheilt, bei welchen die Eosinophilie im Blute 68,2% erreichte und auch in den Muskeln, um die Trichinen herum, recht bedeutend war. Ausser den genannten sind noch besonders von Neusser und Gollasch eine ganze Legion von Krankheiten beschrieben worden, die mit Vermehrung der eosinophilen Zellen einhergehen.

Der Vollständigkeit wegen sei es mir gestattet, dieselben hier anzuführen.

Pellagra, Hemicranie, Epilepsie, Urämie, Puerperalmanie, Tetanie, Gastrointestinalkatarrh, Arthritis, Oxalurie, Hämorrhoiden, Osteomalacie, Psychosen insbesondere mit Erkrankung des weiblichen Geschlechtsapparates, Cirrhosis hepatis luetica.[12])

Mat hat auch versucht, durch gewisse Medicamente eine Ver-

1) Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. XXIII. 227. 1896.
2) Engel, D. med. Wochenschrift 1898. 37. Sonderabdruck.
3) Zappert, siehe Zeitschr. f. klin. Med. XXIII. 1896. 227.
4) Siehe Neusser, Wiener med. Presse. XXXIII. 3—5. 1892.
5) Canon P., I.-D., siehe Hein p. 15 l. c.
6) Canon, P., I.-D. siehe Hein p. 15. l. c.
7) Werjuschsky, siehe Teichmüller l. c. p. 576.
8) Neusser, l. c.
9) Bückler, siehe Teichmüller l. c.
10) S. Thayer, siehe Centralbl. f. inn. Medicin. XIX. 986 Refer. 1898.
11) T. R. Brown, siehe Centralbl. f. inn. Med. XIX. p. 1289, 1898 Ref.
12) Müller-Rieder, l. c.

mehrung herbeizuführen. Ich konnte mich indessen weder beim Pilocarpin davon überzeugen, noch konnte ich in einem Falle von Tuberkulose trotz monatelanger Darreichung von Nuclein — 2 gr pro die — weder im Blute noch im Sputum eine solche constatiren.

Rieder[1]) fand sowohl nach Tuberculininjection als nach den von proteinhaltigen Bakterienarten eine relative Vermehrung.

Engel[2]) gibt an, dass er bei Anämien und Chlorosen nach Gebrauch von Sanguinoform eine Steigerung beobachtete; 2 Chlorosen, bei denen wir das Sanguinoform anwendeten, zeigten indess ausser einer mässigen Hämoglobinsteigerung keine wesentliche Aenderung im Blutbefund.

Wenn man, wie ich glaube, der Vermehrung der eosinophilen Zellen, insbesondere bei einzelnen Krankheiten, bei denen man sie noch dazu nur das eine oder andere Mal gefunden und wo noch dazu keine genauen Zählungen vorgenommen wurden, eine gewisse Bedeutung beigemessen hat, und daran sehr weitgehende Schlüsse knüpfte, so wurde hingegen einer anderen Abweichung vom physiologischen ihrer Verminderung zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Und da darf eines nicht übersehen werden, dass bei allen acutfieberhaften Processen eine recht erhebliche Verminderung statthat. Sowohl beim Typhus abdominalis, bei Pneumonie, bei Gelenkrheumatismus Tetanus, bei Sepsis als auch bei Meningitis und Phosphorvergiftung und auch in einem Falle von Phosphorintoxication, der unter dem Bilde einer acuten gelben Leberatrophie letal verlief, habe ich diese Thatsache beobachten können.

Wenn schon bei diesen acutfiebernden Fällen sich entweder keine oder bedeutend weniger eosinophile Zellen im Blute finden, so können wir ein ähnliches Verhältniss bei chronischen Erkrankungen, die mit Fieber verbunden sind, erwarten; und dementsprechend habe ich in 30 Fällen im Gegensatz zu Schönbrod bei dem häufigsten, mit chronischem Fieber verlaufenden Processe bei der Tuberkulose eine ganz beträchtliche Herabsetzung ihrer Zahl gefunden; indessen finde ich auch die Zahl von Canon[3]), der allerdings nur 8 Fälle untersucht hat, mit 3,3 % als viel zu hoch angegeben. Eine Durchschnittszahl anzugeben, halte ich nicht für zutreffend, da es doch sicher bei diesem so verschieden verlaufenden Processe auf die Schwere der Erkrankung, die Höhe des concomittirenden Fiebers ankommt etc.

1) Rieder, siehe Hein I.-D. p. 17. l. c.
2) Engel, D. med. Wochenschr. 1898. Nr. 17. (Sonderabdruck.)
3) Canon, s. Hein l. c.

Ich lege diesem Verhalten der eosinophilen Zellen des Blutes deshalb Bedeutung zu, weil sich die des Sputums, dessen Betrachtung wir uns jetzt zuwenden wollen, in ähnlicher Weise verhalten.

Die eosinophilen Zellen spielen beim Asthma bronchiale eine historische Rolle; hier sind sie zuerst von Fr. Müller, später von Gollasch, Schmied[1]) und Leyden[2]) gefunden worden. Bald aber erging es dem Asthma mit seinen eosinophilen Zellen im Sputum ebenso wie der Leukämie mit den ihrigen; hatte sich doch bald herausgestellt, dass sie für das Asthma weder ätiologisch noch diagnostisch von Bedeutung sind, weder durch ihr Vorkommen daselbst überhaupt, noch durch ihre Zahl; und gerade gestützt auf diese wollte man ihnen bis auf die jüngste Zeit besonderen diagnostischen Werth beimessen; ich glaube, wenn man dies thut, kann man in schwere Fehler verfallen.

Ich hatte einen Fall in Beobachtung, bei dem im Sputum 50 % aller Leukocyten eosinophil waren, der Mann litt an „Asthma", wie er sagte, und die von Herrn Professor v. Jaksch gestellte Diagnose lautete: Insufficienz der Valvula mitralis, Stauungskatarrh, welche uns die asthmatischen Beschwerden erklärte.

Auf ein Moment möchte ich bei der Besprechung des Asthmas aufmerksam machen, das wohl streng genommen nicht zu meinem Thema gehört, dass aber immerhin einiges Interesse verdient, nämlich die Beobachtung, das das Asthma bronchiale hier zu Lande eigentlich recht selten ist, namentlich im Verhältniss zu Norddeutschland, so dass mir während eines $^1/_2$ Jahres kein Sputum eines Asthmatikers zur Verfügung stand, so dass ich nur Literaturangaben folgen musste.

Es war nun ganz natürlich, dass sich alsbald eine Reaction einstellte, als man sie auch in von anderen Erkrankungen stammenden Präparaten in ebenso reichlicher Anzahl fand; ebenso wenig man aus einer Eosinophilie des Blutes eine Leukämie, darf man aus einer Eosinophilie des Sputums ein Asthma diagnosticiren. — Eosinophile Zellen finden sich beinahe in jedem Sputum, sie können aus dem Speichel, dem Rachenschleimoder Nasensecret stammen; und dass man aus ihrer Zahl keinen bedeutenden diagnostischen Werth beimessen kann, ersehen wir aus dem angeführten Falle, wie auch aus dem Verhalten bei der Bronchitis.

Bronchitis catarrhalis. Die Zahl der bei diesen Affectionen im Sputum sich findenden eosinophilen Zellen ist oft ganz enorm. Ich konnte sie in sämmtlichen untersuchten 25 Fällen in wechselnder Zahl nachweisen.

1) Schmied, Zeitschr. f. klin. Med. XX. 476. 1892.
2) Leyden, D. med. Wochenschr. 1891. p. 1085.

Eine Zählung vorzunehmen, halte ich nicht für rathsam, da man, wie Fink[1]) schon richtig bemerkt, leicht Epithelzellen, Bindegewebszellen mitzählt, andererseits es Erfahrungssache ist, dass sie die Eigenschaft haben, agglomerirt vorzukommen, das heisst, dass man oft mehrere Präparate durchsehen kann, ohne nur eine zu erspähen, während man im nächsten eine ganze Reihe, eine förmliche Colonie derselben findet; und was mit den freien Granulationen, die doch so häufig sind?

Ich glaube, dass eosinophile Zellen bei jeder Bronchitis sich finden, nur habe ich den Eindruck gewonnen, dass sie bei chronischen Processen reichlicher vorkommen als bei acuten.

Ein stattliches Heer von Bronchitiden liefern die Emphyseme bei denen die Verhältnisse ähnlich liegen.

Stauungskatarrh. Bei Herzerkrankungen, die nicht mit Emphysem complicirt sind, sollen sie im Auswurf fehlen (Neusser[2]). Ich habe sie in den von mir untersuchten Fällen jedesmal, bald reichlich, bald spärlicher, nachweisen können.

Bronchiectasien. Teichmüller[3]) fand sie hier in 10 Fällen jedesmal und glaubt, dass sie hier im Ganzen reichlicher noch als bei der chronischen Bronchitis vorkommen. Nach einem Falle, den ich beobachtete, der ein typisches „maulvolles" Sputum auswarf, könnte ich dies bestätigen.

Von Hoffmann und Teichmüller[4]) wurde ein eosinophiler Katarrh beschrieben, bei dem es sich um ein rudimentäres Asthma handeln soll und der mit typischen Anfällen einhergeht; im Sputum fanden sich die eosinophilen Zellen ausserordentlich reichlich, jedoch keine Spiralen, keine Charcot-Leyden'schen Krystalle. Der wesentlichste Unterschied liegt in der günstigen Prognose. Einen ähnlichen Fall habe ich nicht beobachtet.

Bei Keuchhusten sind sie noch nicht beobachtet worden. In den von mir untersuchten 3 Fällen habe ich im Gegensatze zu chronischen Bronchitiden immer nur recht wenige gefunden.

Lungeninfarct. Zwei jener erwähnten 5 hämorrhagischen Sputa, wo mit demselben eine grosse Anzahl eosinophiler Zellen ausgeworfen wurde, stammten von derartigen Kranken. Noorden und Teichmüller[5]) erwähnen je eines Falles mit positivem Befunde.

---

1) Fink, I.-D. Bonn 1891. l. c.
2) Neusser, l. c.
3) S. Teichmüller, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. X. 1898. p. 587.
4) S. Teichmüller, l. c. p. 588.
5) S. Teichmüller, l. c. p. 591.

Carcinom der Lunge. Bei einer Frau, die an Ovarialcarcinom litt und bei der es zu Metastasen in der Lunge und Pleurahöhle kam, fanden sich im Auswurf einzelne spärliche eosinophile Zellen, ähnlich wie in dem Falle von Teichmüller.

Syphilis der Lunge. Fink[1]) beobachtete einen Fall, in dessen Sputum er sie fand.

Ueber das Verhalten bei Echinococcus der Lunge mangelt es in der Literatur an Angaben, ich habe keinen Fall beobachtet.

Beim Schnupfen und Rachencatarrh sind sie reichlich vorhanden.

Es ist schon früher darauf hingewiesen worden, dass bei fieberhaften Processen die eosinophilen Zellen im Blute an Zahl abnehmen; ein analoges Verhalten zeigen die des Sputums.

Bei croupöser Pneumonie habe ich sie in 3 Fällen, aber erst nach Fieberablauf, in wechselnder Zahl beobachten können, was auch mit den Angaben von Mandybur[2]), der sie erst im Heilungsstadium fand und mit denen von Leyden[3]), der sie in einem Falle von verzögerter Resolution zuerst beschrieb, übereinstimmt.

Bei Bronchopneumonie sollen sie, wie Teichmüller[4]) erwähnt, vereinzelnd vorkommen.

Bei fötider Bronchitis hat Hein nur einmal 3 Zellen gefunden, ich habe sie in einem Falle während des Fiebers nicht, nach Fieberabfall recht zahlreich gesehen, wie auch in einem Falle von Lungengangrän, der in Genesung überging.

Ueber Lungenabscess finde ich in der Literatur keine Angaben, mir kam kein Fall vor. Ein Fall von Influenza, bei dem ich die Pfeiffer'schen Bacillen hätte nachweisen können, stand mir nicht zur Verfügung, doch vermuthe ich, dass sie auch hier nach dem Fieberabfall sich einstellen werden.

Wenn ich mir gerade die häufigste Lungenerkrankung, die Tuberkulose, zum Schlusse aufgespart habe, so geschah dies in einer gewissen Absicht, weil man nämlich gerade dem Befunde bei dieser Affection eine ganz besondere Bedeutung beigemessen hat und weil sich mir Gelegenheit bietet, im Anschluss hieran einige Worte über die Bedeutung der eosinophilen Zellen überhaupt und auch über die im Sputum zu verlieren. Mit den eosinophilen Zellen im Sputum der Phthisiker hat es etwas Eigenthümliches. Merkwürdigerweise

1) Fink, I.-D. l. c.
2) Mandybur, Wiener med. Wochenschr. 1892.
3) Leyden, l. c.
4) S. Teichmüller, l. c. p. 591.

konnte sie Fink[1]), trotzdem er eine grosse Anzahl von Fällen untersuchte, nur einmal finden, ebenso Hein und Leyden, während Schmied in 4 Fällen überhaupt keine fand. So kann man auch bei Neusser[2]) und Mandybur[3]) lesen, dass sie im Sputum der Phthisiker überhaupt nicht vorkommen.

Erst Teichmüller hat das Verdienst, an der Hand eines grossen Materials gezeigt zu haben, dass diese Beobachtungen unrichtige waren.

Im Gegentheile konnte er sie in der grossen Mehrzahl der Fälle in 123 von 167 in 73 % der Fälle — wenn auch in schwankender Zahl nachweisen. Wenn ich mit diesen Angaben mein Material vergleiche, komme ich zu einem ähnlichen Resultate, indem ich sie in 25 von 38 Fällen, das ist in ungefähr 66 %, gefunden habe, wobei jedoch schon jene Fälle eingerechnet sind, bei denen ich sie, wenn auch nur ein einziges Mal, und sei es eine einzige gewesen, nachweisen konnte.

Aus unseren Beobachtungen geht in mit Teichmüller vollständig übereinstimmender Weise hervor, dass in der Mehrzahl der Fälle bei chronisch vorgeschrittener Lungenschwindsucht sie sich nur spärlich oder garnicht finden, während gewöhnlich bei beginnendem Processe ihre Zahl eine sehr bedeutende ist.

Teichmüller knüpft an diese Thatsache Deductionen, die ich doch für etwas zu weitgehend halte.

Von der Beobachtung ausgehend, dass sie nur dort in grösserer Zahl vorhanden sind, wo sie gebraucht werden, vindicirt er ihnen auf Grund der oben erwähnten Thatsache eine ganz besondere, ich möchte sagen specifische Schutzkraft gegenüber der Schwindsucht und kommt zu folgendem Schlusse: „Die Untersuchung des tuberkulösen Sputums nach eosinophilen Zellen ist mir unentbehrlich geworden. Sie gibt mir einen objectiven Maassstab zur Beurtheilung der derzeitigen Widerstandskraft eines Patienten, zur Stellung der Prognose, zur kritischen Prüfung specieller Therapien.“ [4])

Ohne mich vorläufig in eine Kritik einzulassen, möchte ich aus meinen Beobachtungen folgende Fälle anführen.

Ein junger Mann H. v. A. kam auf die Klinik, der früher schon ambulatorisch behandelt wurde, bei dem jedesmal sehr viele Tuberkelbacillen, aber auch viele eosinophile Zellen gefunden wurden. Bei seiner Aufnahme waren, ich möchte sagen Reinculturen von Bacillen

1) Fink, I.-D. Bonn 1890.
2) Neusser, l. c.
3) Mandybur, Wiener med. Wochenschr. Sonderabdruck. 1892.
4) Teichmüller, l. c. p. 595.

vorhanden, die eosinophilen Zellen ziemlich reichlich; im Blute waren keine eosinophilen Zellen nachweisbar. 3 Tage nach dieser Untersuchung war der Mann todt; ähnlich geschah es in einem anderen Falle, wo spärliche Bacillen und reichliche eosinophile Zellen gefunden wurden, der Mann war in kürzester Zeit gestorben. Und umgekehrt kann ich 3 Fälle anführen, wo keine oder nur vereinzelte eosinophile Zellen sichtbar wurden, und wo sich auch physikalisch schwere Veränderungen nachweisen liessen; es ging diesen Patienten während unserer Beobachtung 4 bis 6 Wochen, den Umständen angemessen, recht gut; dann verliessen sie die Klinik; über ihr weiteres Befinden habe ich nichts erfahren können.

Wenn ich auch nicht über eine so bedeutende Anzahl von Beobachtungen und eine so lange Beobachtungsdauer wie Teichmüller verfüge, kann ich mich, wie ja auch schon aus diesen erwähnten Fällen hervorgeht, nicht der Ansicht verschliessen, dass er zu weit geht, wenn er behauptet, dass die eosinophilen Zellen einen objectiven Maassstab für die derzeitige Widerstandskraft des Organismus geben.

Dass dies alles so sein muss, nimmt Teichmüller an, weil er den Schutzgeistern, den eosinophilen Zellen hier ein ganz besonderes Vertrauen entgegenbringt; ich glaube aber, dass wir im Stande sind, diese Thatsachen in einer anderen, ich möchte sagen natürlichen Weise zu erklären.

Wenn die eosinophilen Zellen bei allen katarrhalischen Erkrankungen des Respirationssystems sich im Sputum nachweisen lassen, so kann es uns nicht Wunder nehmen, wenn sie auch bei der Tuberkulose vorhanden sind. Warum aber fehlen sie so oft und gerade in Fällen von schwerer Phtise? Bedenken wir nur eines. Diese Leute haben gefiebert, fiebern noch und das Verhalten der eosinophilen Zellen hier weicht nicht ab von dem bei anderen fieberhaften Processen.

Man findet sie ja auch bei Pneumonie, fötider Bronchitis und vielleicht auch bei Influenza; ganz richtig aber, erst nach Fieberablauf, beim Eintritt in die Reconvalescenz und gerade da, wo sie am meisten nämlich während des Fiebers gebraucht würden, sind sie nicht vorhanden, ein Verhalten, das doch gewiss auffallend ist, und der Lehre von der Bactericidität sicherlich nicht zu stützen geeignet ist.

In jenen Fällen von Tuberkulose, die nicht fiebern oder gefiebert haben, finden wir sie so reichlich wie bei jeder nicht specifischen

Bronchitis; bei Fiebernden aber sind sie in der Regel spärlich oder gar nicht vorhanden.

Wenn ich mich in Vorangehendem gegen die etwas zu weit gehende Ansicht Teichmüller's gewendet habe, bin ich jedoch weit entfernt, ihre Bedeutung zu unterschätzen.

Denn dass sie vielleicht noch mehr als die anderen Leukocyten als Sanitätspolizei thätig sind, das scheint mir aus zahlreichen Beobachtungen. die auch Teichmüller erwähnt, hervorzugehen. Am lehrreichsten scheinen mir jedoch die Versuche von Hanken[1]. von Kanthack[2]) und Hardy[2]), die nach Injection von Bacillen (B. anthracis, pyocyaneus und commabacillus) in die Bauchhöhle von Ratten und Meerschweinchen beobachteten, dass diese von den eosinophilen Zellen angegriffen wurden und dass sich ein förmlicher Kampf zwischen diesen und jenen entspann. Auch Marwedel[3]; und Well[4]) haben ihre baktericiden Eigenschaften bestätigt.

Diese Autoren haben gezeigt, dass die eosinophilen Zellen von grosser Bedeutung sind, dass sie den Organismus gegen Invasion feindlicher Bakterien schützen und so muss es uns natürlich erscheinen, dass sie in jenen Organen, welche ganz besonders feindlichen Angriffen ausgesetzt sind, in der Haut, dem Respirationstract, dem Digestionstracte in stattlicher Zahl anzutreffen sind und wenn wir nun sehen. dass sowohl beim pleuritischen Exsudate als auch bei der Hämoptoe sich eosinophile Zellen bilden können, so müssen wir in diesen Vorgängen einen Act eminenter Selbsthilfe der nie ruhenden Kräfte der Natur erblicken.

Am Schlusse meiner Auseinandersetzungen angelangt, sei es mir gestattet, einzelnes, was mir von Bedeutung zu sein scheint, kurz zu recapituliren.

Die eosinophilen Zellen haben keinen einheitlichen Entstehungsmodus; sie können sowohl aus neutrophilen Granulationen, aber auch durch eine Art Phagocytose aus metamorphosirten Erythrocyten hervorgehen. Ihre Entstehung ist an keinen bestimmten Ort geknüpft, sie können überall in allen Geweben und Organen entstehen, kommen daher auch überall vor. Einen einheitlichen Gesichtspunkt, von dem etwa die Vermehrung resp. Verminderung der eosinophilen Zellen im Blute zu beurtheilen wäre, kennen wir nicht. — Wir können ihnen einen besonderen diagnostischen und prognostischen

1) Hankin, siehe Teichmüller l. c.
2) Kanthack u. Hardy, siehe Teichmüller l. c.
3) Marwedel, siehe Teichmüller l. c.
4) Well, siehe Teichmüller l. c.

Werth nach unseren Erfahrungen nicht zusprechen. Im Fieber ist ihre Zahl gering.

Die eosinophilen Zellen des Sputums entstehen wahrscheinlich im Respirationstracte.

Für das Asthma bronchiale können wir ihnen nicht eine differentialdiagnostische Bedeutung zuerkennen.

Sie kommen bei allen Erkrankungen des Respirationstractus, die nicht mit Fieber einhergehen, in wechselnder Zahl vor.

Bei Fiebernden stellen sie sich gewöhnlich erst nach Ablauf des Fiebers ein.

Die Ansicht Teichmüller's, dass sie uns bei der Tuberculosis pulmonum einen objectiven Maassstab für die Beurtheilung der derzeitigen Widerstandskraft des Patienten zur Stellung der Prognose geben, halten wir für zu weitgehend.

Sie bilden eine Art Sanitätspolizei gegen die Invasion feindlicher Mikroben aller Art, daher sind jene Organe und Gewebe, die am meisten Schädlichkeiten ausgesetzt sind, besonders reichlich ausgestattet. Doch bedarf diese Ansicht, die nur durch das Verhalten der eosinophilen Zellen bei fieberhaften Processen gelitten zu haben scheint, noch weitere Beweise.

Nunmehr möchte ich nur noch einige Worte über die angewandte Technik verlieren.

Bei der Anfertigung der Blutpräparate habe ich zumeist die auf der Klinik des Herrn Professor v. Jaksch übliche Methode von Aldehoff[1]) angewandt.

Für die Färbung des Sputums kann ich die von Teichmüller angegebene, von mir modificirte Methode wärmstens empfehlen.

Nachdem die Deckgläschen in der üblichen Weise mit einer recht dünnen Schicht Sputums, das von verschiedenen Stellen genommen werden soll, beschickt sind, werden sie erst lufttrocken gemacht, hierauf dreimal durch die Flamme gezogen und kommen dann auf 2 Minuten in eine $^1/_2$% alkoholisch wässrige Eosinlösung, hierauf bis zur Entfärbung in 50% Alkohol. Alles gibt den Farbstoff ab, nur die eosinophilen Granulationen und theilweise die rothen Blutkörperchen behalten ihn hierauf. Nachfärbung mit Methylenblau, sofortige Abspülung und Trocknung. —

1) Aldehoff, Prag. med. Wochenschrift. 92. 1891.

XVI.

Die eosinophile Bronchitis.

Aus der medic. Universitätspoliklinik zu Leipzig (Geheimrath F. A. Hoffmann).

Von

Dr. W. Teichmüller.

Der Name eosinophiler Katarrh ist zuerst in der medicinischen Universitätspoliklinik von Geheimrath F. A. Hoffmann in Leipzig gebraucht worden für eine Bronchitis, deren Sputum sich durch den Reichthum von eosinophilen Zellen in prägnanter und auffallendster Weise von demjenigen der übrigen Bronchitiden unterscheidet. Ich habe dann in einer Abhandlung über das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum[1]) auch über diesen eosinophilen Katarrh kurz berichtet und ihn durch einige Fälle belegt. Die Bedeutung dieses Krankheitsbildes aber und das Interesse, welches ihm zukommt, verlangen eine specielle Darstellung desselben, ganz abgesehen davon, dass die Kenntniss desselben bislang noch auf unsere Poliklinik beschränkt geblieben ist. Auch in der Literatur ist eine ähnliche Beobachtung seither nicht veröffentlicht. Mit dem Asthma bronchiale hat diese Bronchitis viele Beziehungspunkte und eine gewisse Zahl der Fälle sind zweifellos Anfangsstadien oder rudimentäre Formen von Asthma. Aber ebenso sicher sind Fälle genug vorhanden, wo davon nicht die Rede sein kann. Eine scharfe Grenze zwischen den verschiedenen Formen zu ziehen, welche nicht nur auf Speculation begründet, sondern wirklich am Krankenbett brauchbare Unterscheidungen ermöglichte, ist nicht möglich. Man hat nicht das Recht, von Asthma zu sprechen, wenn man auch den Verdacht hegen mag. Es erscheint deshalb zur Zeit sehr zweckmässig, so lange unsere Kenntniss noch nicht weiter vorgeschritten und ein umfassenderes Material nicht gesammelt ist, den Namen eosinophile Bronchitis festzuhalten.

Wir haben seit 3 Jahren diese besondere Form der Bronchitis studirt und verstehen unter derselben eine katarrhalische Erkran-

1) Deutsches Archiv für klinische Medicin. LX. Bd.

kung der Bronchien, die einen mehr chronischen Verlauf nehmend aber auch zeitweise mit einem vollständig normalen Befinden alternirend, besonders durch die grosse Anzahl von eosinophilen Zellen im Sputum characterisirt ist.

Pathologisch-Anatomisches. Die Section eines solchen Falles konnte naturgemäss nicht gemacht werden, da die Erkrankung selbst nie zum Tode führt. Nur wenn ein solcher Kranker durch einen Unglücksfall sein Leben verlöre, liessen sich einwandsfreie Befunde erheben. Ueber das Vorkommen der eosinophilen Zellen in der Bronchialschleimhaut beim Menschen und bei Thieren habe ich in meiner Arbeit eingehende Mittheilungen gemacht, auf die ich verweisen muss. Ich will hier nur bemerken, dass in der normalen Schleimhaut der Bronchien und Trachea, z. B. beim Hingerichteten, eosinophile Zellen nur vereinzelt vorkommen, während frühere Autoren ihr Vorkommen normalerweise überhaupt negieren wollten. Beim Thier, z. B. beim Meerschweinchen, kommen sie dagegen massenhaft in der Tunica propria und auch im Epithel der Tracheal- und Bronchialschleimhaut vor.

Ob die eosinophilen Zellen bloss im Knochenmark sich bilden und von da durch den Blutstrom in alle Organe geführt werden, wo sie, wie ich gezeigt habe, normalerweise nur vereinzelt im interstitiellen Bindegewebe, unter pathologischen Processen aber auch massenhaft auftreten können, oder aber auch local sich in einem beliebigen Organ im Bedarfsfalle entwickeln können, ist noch eine Streitfrage. So lange aber für den localen Entstehungsmodus noch kein überzeugendes Beweismaterial gesammelt ist, scheint es durchaus geboten, an der Ehrlich'schen Auffassung von ihrer Entstehung im Knochenmark festzuhalten.

Aetiologie. Die Grundursache dieser Bronchitis ist ebenso wie die des Asthmas unbekannt. Von den disponirenden und determinirenden Momenten will ich diejenigen besprechen, für die ich Belege in unseren Krankengeschichten finde, während ich weitergehenden Speculationen wohl zur Zeit noch keinen Ausdruck geben darf.

An hereditären Momenten, die in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden könnten, kommt die Tuberkulose zunächst in Betracht und zwar wurden mir Todesfälle an ihr für die Eltern von Kranken, als auch, wenn diese gesund waren, für ihre Geschwister als sicherstehend angegeben. Ich habe mit der Anführung der Tuberkulose als disponirendes hereditäres Moment begonnen, weil ich demselben, wenn es eine grössere Bestätigung erfahren sollte, eine ganz besondere Tragweite beilegen muss. Haben wir doch

mit Tuberkulose belastete Familien [1]), in denen ein Sohn an Phthise, der andere an unserem eosinophilen Katarrh erkrankte. Ferner kommen Fälle vor und haben wir einen mit jahrelanger Beobachtung [2]) von Tuberkulose combinirt mit Asthma, in dem das Asthma zweifelsohne äusserst günstig die Phthise beeinflusste. Das Ausschliessungsverhältniss von Phthise und Asthma kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. Andererseits habe ich in über 200 Fällen eosinophile Zellen bei Phthisikern nachgewiesen und festgestellt, dass in prognostischer Beziehung ihr Vorkommen ein ausserordentlich wichtiges und nur da ein reichliches ist, wo der bacilläre Process im allerjüngsten Stadium sich befindet, bei einem noch reactionskräftigen Individuum, oder wenn auch bei vorgeschrittenen Formen die Widerstandskraft des Organismus besonders gross ist bezw. durch günstige Factoren zeitweise sehr gehoben wurde.

Ein anderes hereditäres Moment wäre Alkoholismus, Lues und Neurasthenie der Eltern. Unter den erworbenen Ursachen wäre die Scrophulose anzuführen, ferner eine überstandene schwerere Rhachitis, die z. B. zu einer Hühnerbrust geführt hat. Bei erworbener resp. hereditärer Lues sind einwandsfreie eosinophile Bronchitiden in unserer Poliklinik beobachtet worden, die nach Einwirkung der specifischen Therapie in Heilung übergingen. Eine gut überstandene Lungenentzündung hat einzelne unserer Patienten anscheinend zu eosinophiler Bronchitis disponirt, ebenso einmal eine günstig verlaufene traumatische Pleuritis mit Schwartenbildung. Wie man nach Hoffmann [3]) eine Schwartenbronchiectase anzunehmen hat, so scheint mir auch die Möglichkeit vorzuliegen, dass bei erwachsenen Individuen die Anheftung eines Lungentheils an die Thoraxwand bloss zu einer gewissen Functionsstörung und einem Reizzustand der betreffenden Bronchien führt, bezw. so prodisponirend manchmal für unsere Bronchitis von Einflusssein kann.

Nasenaffectionen scheinen keine vorbereitende Ursache abzugeben. So hatte die Behandlung von bei einigen Fällen gefundenen, geringfügigen pathologischen Processen auf den weiteren Verlauf der Bronchitis einen Einfluss nicht gehabt. Das männliche Geschlecht scheint auch hier, wie beim Asthma, als das exponirtere. Unter 20 Fällen waren 13 Männer bezw. Knaben. An Männern mit etwa dazu desponirenden Berufen waren unter meinen Kranken Tischler, Volksschullehrer, Schutzmann, Steindrucker.

1) s. meine Arbeit l. c. S. 589.

2) l. c. S. 596.

3) F. A. Hoffmann, Die Krankheiten der Bronchien. Specielle Path. u. Therap. Nothnagel, XIII. Bd. S. 175.

An veranlassenden causalen Momenten kommen klimatische Einflüsse und mannigfache Schädlichkeiten in Betracht. Es wäre aber nicht wissenschaftlich, den hierauf bezüglichen Bemerkungen jetzt schon eine allgemeinere Bedeutung oder eine besondere Häufigkeit ihres Vorkommens zuzuschreiben.

Verlauf. Ein acutes Anfangsstadium kommt nicht zur Beobachtung, da die Kranken meist noch den Arzt aufsuchen, nachdem sie schon viele Wochen oder längere Beschwerden gehabt haben. Es sind dies zum Theil Klagen, wie sie auch von ganz leichten Asthmatikern und Emphysematikern vorgebracht werden oder Kranken, die eine acute Tracheobronchitis oder sonst eine Form der Bronchitis acquirirt haben. Die Krankheit dauerte, abgesehen von ganz günstigen rudimentären Fällen, über 40 Tage, so dass sie zu den chronischen Bronchitiden gehört. Der weitere Verlauf ist ein sehr wechselnder, je nach der Behandlung und dem Grad des Katarrhs. Besonders characterisirt ist er durch grössere Intervalle eines vollständig guten Befindens. Bei der von uns gepflegten Therapie sah ich nach 1 bis 4 Monaten eine auffallende Besserung, meistens aber vollständige Heilung des Zustandes eintreten. Bleibt die Affection trotz rationellen Eingreifens aber hartnäckig bestehen, so kann eine falsche vorschnelle Diagnose vorliegen, was die wiederholte Sputumuntersuchung dann festzustellen hat. Dass sich die Affection günstig therapeutisch beeinflussen lässt, ist demnach auch ein wesentliches Kennzeichen derselben. Unter sehr schlechten äusseren Verhältnissen der Kranken ist es natürlich auch hier sehr schwierig, es zur Geltung zu bringen. So sind Recidive nach anscheinend geringen Schädlichkeiten häufig, dieselben gehen aber oft sehr schnell wieder zurück.

Symptome. Die Respiration ist nicht wesentlich verändert, sondern bewegt sich in normalen Grenzen. Für die dyspnöischen Klagen ergibt nur selten die Inspection entsprechende Anhaltspunkte; manche Kranke haben das Verlangen, ab und zu besonders tiefe Athemzüge zu thun. Andere Kranke klagen über Athembeschwerden bei schwerer Arbeit und eine Patientin bekommt nach vielem Sprechen noch plötzlich eine solche Dyspnoe, dass sie das Zimmer zeitweilig verlassen und ihren Redestrom unterbrechen muss. Der Percussionsschall ergibt nur in den ungünstigeren, häufig recidivirenden Fällen eine Aufblähung der Lungenränder. In diesen Fällen ist die Athmung auch eine forcirtere und die Hülfsmuskeln treten in Function. Bei der Auscultation hört man neben bronchitischen feuchten Rasselgeräuschen hauptsächlich die trockenen, schnurrenden,

giemenden und pfeifenden Rhonchi. Besonders die letzteren, begleitet von einer Verlängerung des Exspirationsgeräusches, sind ungemein characteristisch. In der Mehrzahl der Fälle werden diese Geräusche diffus über beiden Lungen auscultirt. Wenn sie mehr auf einen Lungenabschnitt localisirt sind, so treten an Stelle der sonst stets überwiegenden trockenen Rasselgeräusche die mittelgross bis kleinblasigen Rhonchi.

Der Husten ist meist eine regelmässige Begleiterscheinung und fehlt nur in seltenen Fällen. Eine besondere Art des Hustens für die eosinophile Bronchitis in Anspruch zu nehmen, wäre zu gesucht. In den Fällen, wo er nicht vorhanden ist, fehlt auch der Auswurf und ist ein solcher nur durch besondere Maassnahmen zu erhalten: Verordnung von Expectorantien und directe Aufforderung zum Husten. Der Auswurf ist zur sicheren Diagnosenstellung unumgänglich erforderlich und bei gutem Willen des Patienten auch stets zu erhalten. Derselbe ist transparent, schleimig, locker und erinnert keineswegs an den zähen dicken asthmatischen Schleim. Gelbeitrige Beimengungen können vorkommen. Der Schleimgehalt und Zellreichthum ist ein wechselnder. In den exquisiten Fällen sind beide spärlich. Der ausschlaggebende mikroskopische Befund ist der Nachweis von eosinophilen Zellen, welche diffus in den ausgestrichenen Schleimstreifen liegen, in reichlicher Anzahl und hier und da in mehr schleimfreien zellreichen Flocken deren einzigen Bestandtheil ausmachen. Bei geeigneter Färbung sieht man schon bei schwacher Vergrösserung diese rothen Heerde, die nur bei unserem Katarrh oder beim Asthma vorkommen, während zerstreute eosinophile Zellen ja sogar bei einem Phthisiker, wie erwähnt, vorkommen können. Abgestossene Bronchialepithelzellen und rothe Blutkörperchen sind selten. Es fehlen die Hoffmann'schen Schläuche[2]). die wassersüchtig gewordenen, aufgedunsenen Kerne der Cylinderepithelien des Bronchialtractus, die besonders schön bei Kindern mit Keuchhusten zu finden sind. Leyden'sche Krystalle kommen vor. Eine ausgeprägte typische Asthmaspirale kommt nicht vor, während zuweilen die weniger bekannten Formen von rudimentären Spiralen gefunden werden. Es handelt sich nur um rudimentäre Formen von Spiralen ohne Centralfaden.[1]) Spiralen hat man auch im pneumonischen Sputum, bei fibrinöser und acuter schleimiger capillärer Bronchitis beobachtet. Ich habe solche Formen auch in mehreren Fällen von Lungentuberkulose und Bronchiectasien nachgewiesen. Dieses gelegentliche Vorkommen kann also nicht von einer maassgebenden diagnostischen Bedeutung sein.

1) Centralbl. f. innere Medicin 1898. Nr. 19.

2) Siehe die Abbildungen bei Hoffmann l. c. S. 213. Fig. 9.

Brustschmerzen werden, wie bei einer gewöhnlichen Bronchitis, fast immer angegeben. Harnveränderungen habe ich nicht beobachtet. Kopfschmerzen, Appetitmangel, Erbrechen, Verstopfung, schlechter Schlaf, Schweisse sind acutere häufige Klagen der Kranken. Temperaturerhöhungen kommen eigentlich selten vor und nur in acut etwas heftig verlaufenden Fällen. Complicationen directer Art habe ich wenig beobachtet, da die Scrophulose, anämische und neurasthenische Momente und andere vorher bestehende Zustände als disponirende Ursachen bei der Aetiologie bereits ihre Erwähnung fanden.

Wesen der Krankheit. Es ist nicht der Zweck dieser Abhandlung, eine abgeschlossene Darstellung über die eosinophile Bronchitis zu liefern, sondern nur die bisher gewonnenen Erfahrungen zu fixiren. So sind auch die Betrachtungen über das Wesen dieser Bronchitis keine endgültigen. Aeussere directe Schädlichkeiten spielen eine untergeordnete Rolle. Die Wirkung von nervösen Momenten ist eine geringere als beim Asthma. Ist man von der Bedeutung der eosinophilen Zellen überzeugt und hält man sie für die Beschützer des Organismus, so würde man hier ihre Anwesenheit doch nicht auf äussere Noxen zurückführen können. Bei einem Theil der Fälle liegt eine gewisse constitutionelle Minderwerthigkeit vor; auch ein functioneller Schwächezustand des Respirationstractus käme in Frage. Das so auffallende zahlreiche Vorkommen der eosinophilen Zellen kann nicht direct erklärt werden. Eine Reihe von Momenten wirkt, wie bekannt, in prägnanter Weise positiv chemotactisch ein auf die weissen Blutkörperchen und insbesondere auch auf die eosinophilen Zellen. Ich habe in meiner Arbeit[1]) darüber berichtet, wie z. B. chemische und bakterielle Einflüsse, wie Conidien, Trichinen und Würmer, ein anormales bis massenhaftes Vorkommen von eosinophilen Zellen zur Folge haben können. Es wäre nur zu erwägen, ob zu diesen Einflüssen auch die Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure gehörte, wie sie beim Asthma vorkommt und in geringerem Grade auch bei der eosinophilen Bronchitis vorliegen kann. Der Gesammtstoffwechsel des Organismus liegt bei unseren Kranken darnieder, es ist die äussere und innere Athmung eine ungenügende, wodurch die Anhäufung der Kohlensäure im Blute bedingt ist. Eine Reihe der dargelegten Symptome folgt hieraus, insbesondere der mit leichten dyspnöischen Zuständen einhergehende eigenthümlich verlaufende eosinophile Katarrh der Bronchien.

Diagnose. Dieselbe bietet an und für sich keine so besonderen Schwierigkeiten und wird einem nicht entgehen, wenn man gewöhnt

1) l. c. S. 576–83. S. 586.

ist, jedes auch noch so unverdächtig aussehende Sputum zu untersuchen[1]) auf eosinophile Zellen und Tuberkelbacillen. Wie wenig die Werthschätzung der ausschlaggebenden Sputumuntersuchung z. B. für die Phthise in weitere Kreise gedrungen ist, trotz aller Congresse zur Bekämpfung der Tuberkulose, zeigt sich besonders ausgeprägt in der officiellen Abfassung (doch wohl unter Zuziehung hervorragender Specialisten bewirkt) des ärztlichen Fragebogens, der ausgefüllt werden muss, um Phthisiker gemäss des § 12 des Alters- und Invaliditätsgesetzes in Lungenheilanstalten unterzubringen. Dutzende von Fragen muss der Arzt beantworten, aber — es ist wohl unglaublich — die Frage nach dem Auswurfe fehlt. So habe ich es denn auch mehrmals constatiren können, dass aus solchen Lungenheilanstalten Kranke nach monatelanger Behandlung entlassen wurden, die überhaupt keine Phthise hatten, sondern z. B. eine Bronchiectasie. Ferner muss man es leider erleben, dass ein Vertrauensarzt einer grossen Ortskrankenkasse einen Patienten officiell für erwerbsfähig erklärt mangels per- und auscultabler Befunde, dessen spärliches Sputum zahlreiche Tuberkelbacillen enthält. Hätte der früher behandelnde Arzt die Diagnose auf Tuberculosis pulm. gestellt, so wäre der Kranke überhaupt nicht vor den Vertrauensarzt bestellt worden. Solche Vorfälle kommen aber häufig vor. Wer also keine Zeit haben will für eine Sputumuntersuchung, der wird unsere eosinophile Bronchitis nicht mit Sicherheit diagnosticiren können. Auffallend ist weiter der abweichende Verlauf, der nicht zur acuten oder chronischen Bronchitis passt. Die chronische Bronchitis ist überhaupt in unserer Poliklinik eine sehr seltene Diagnose geworden, da die meisten als Bronchitiker zu uns kommenden Kranken leider sich als Phthisiker entpuppen. Neben dem Verlauf sind für die Diagnose der eosinophilen Bronchitis besonders die vielen allgemeinen Klagen characteristisch, die auf das darniederliegende Allgemeinbefinden hinweisen, verbunden mit den Beschwerden über Luftmangel. Es sind dies dyspnöische Zustände in allen Abstufungen, welche aber nie den Grad eines asthmatischen Anfalles erreichen. Es gibt naturgemäss auch Uebergangsfälle, die zu

1) Einfachste mikroskopische Technik: Es wird nur mit Objectträgern gearbeitet. Die alte Deckgläsermethode ist unpraktisch und auch theurer. Die mit den verschiedensten Theilen des Sputums beschickten Objectträger werden — lufttrocken — über der Flamme fixirt und noch warm in ein Standglas von 0,5% alkohol. Eosinlösung auf 5 Min. bis beliebig lange Zeit gestellt. Abspülen in Wasser. 2 Min. concentr. wässer. Methylenblaulösung. Nur die eosinophilen Zellen haben das Eosin behalten und heben sich schön ab, schon bei schwacher Vergrösserung (Zeiss D) aufs leichteste erkenntlich.

acuten und mehr chronischen Bronchitiden, zum Emphysem und Asthma Beziehungspunkte haben. Die Differentialdiagnose zwischen Asthma und eosinophiler Bronchitis kann zuweilen auf Schwierigkeiten stossen, wenn man mit dem Namen Asthma zu freigebig ist und ihn anwendet, ohne dass Anfälle von Athemnoth mit eigenthümlicher Secretion und Lungenblähung vorliegen. Wenn ich es nochmals zusammenfasse, so wird durch Sputum, Verlauf und Allgemeinzustand besonders diese Bronchitis gekennzeichnet.

Prognose. Dieselbe ist in den reinen Fällen eine durchaus gute, sofern die socialen Lebensverhältnisse der Kranken nicht zu schlecht sind. Weniger gut oder ungünstig ist sie für diejenigen Fälle, bei denen ätiologisch Thoraxdifformitäten, überstandene Pneumonie, pleuritische Schwarten eine Rolle gespielt hatten. Diese Gruppe von Kranken lässt sich zur Zeit diagnostisch auch nicht mehr trennen von den typischen Fällen, als ich es an den verschiedenen Stellen gethan habe.

Die Therapie hat zunächst allgemeine hygienische und diätetische Aufgaben zu erfüllen. Es ist eine ganz eingehende Controle der betreffenden Lebensverhältnisse erforderlich. Gymnastische und hydriatische Vorschriften sind die ausschlaggebenden Factoren bei der Behandlung. Kalte kurze Abreibungen, Brausebäder und Wannenbäder mit nachfolgender kalter Abreibung müssen angewendet werden. Complicirtere Vorschriften haben keinen praktischen Werth. Zur Beförderung und Vervollständigung des Athmens gebe ich die Schreber'schen[1]) Vorschriften:

		nach 14 Tagen	nach 8 Wochen
Schulterheben	30	40	50
Armkreisen	8	12	20
Armheben seitwärts	10	24	40
Armstossen nach aussen	10	20	30
„ „ oben	4	8	12
Rumpfbeugen seitwärts	10	16	24
Auseinanderschlagen der Arme	12	16	24
Rumpfkreisen	6	10	16

An Medicamenten kommt nur das Kal. jodat. in Betracht für die auf luetischer Basis beruhenden Bronchitiden, andernfalls ist dasselbe ohne jeden Erfolg. Andere arzneiliche Verordnungen sind gänzlich überflüssig und treiben die Patienten bloss zum Pfuscher, der, wenn er sich zufällig mit Wasseranwendungen befasst, solchen Kranken dann gute Dienste leisten kann. An mehr diätetischen Präparaten kann beispielsweise angeführt werden Leberthran, Malz-

1) Aerztliche Zimmergymnastik. Leipzig. Fleischer 1896.

extract, Leguminose, Liquor ferri mang. pept. und andere mehr. Diese therapeutischen kurzen Bemerkungen können aber nur dann von Belang sein, wenn wir uns auf Hoffmann's allgemeine Therapie [1]) und seine Principien der Uebung und Schonung bei der Lunge stützen. —

Einige kurze Krankengeschichten mögen zur weiteren Erläuterung und zur Ergänzung der früher mitgetheilten Fälle dienen.

Krankengeschichten.

I. J.-Nr. 1898. 559. 12jähriger Knabe, 7. Juni 1898, mit 4 Jahren gefallen und angebliche Gehirnhautentzündung gehabt. Seit April d. J. häufig Schweisse und Frost, Husten und Auswurf, sonst gesund gewesen. Eltern, Verwandtschaft und 6 Geschwister gesund. — Wohl genährter Junge, etwas untersetzt gebaut, bronchitische Geräusche über beiden Lungen, besonders der rechten. Sputum keine Tuberkelbacillen, + mehrfach bis ziemlich viel eosinophile Zellen. Nasenbefund: Rhinitis chron., untere Muschel links abnorm gewölbt. Körpergewicht 54,300.

7. Februar 1899. Der Knabe klagt garnicht. Die Mutter aber gibt an, dass er Husten und Auswurf hätte und zeitweise besonders tiefe Athemzüge machte. Der Lungenbefund ist noch derselbe; es giemt und schnurrt noch über beiden Lungen. Ebenso ist das Sputum das gleiche.

II. J.-Nr. 1898. 234. 66jähriger Kesselschmied, 10. März 1898, will 1866 Cholera und 1880 eine Brustfellentzündung überstanden haben. 1888 14 Monate lang Brustkrankheit gehabt. Seit der Cholera alle Jahre Brustkrankheit. Zur Zeit seit 5 Wochen keine Luft, kurzer Athem, Angst. Besonders bei der Arbeit Beschwerden. In der Nacht fühlt er immer wenig. Hat Furcht vor Krankheit. Klein, untersetzt. Herztöne rein. Lungengrenzen tief. Giemende Geräusche besonders über der linken Lunge. Sputum: rein, schleimig, flockig, keine Tuberkelbacillen und rothe Blutkörperchen und Spiralen; + sehr viel eosinophile Zellen und Leyden'sche Krystalle.

7. April 1898. Arbeitsfähig.

12. Februar 1899. Befinden „sehr wohl". Status ohne Besonderheiten. Arteriosclerose.

III. J.-Nr. 1898. 564. 8jähriger Knabe, 7. Juni 1898. Pfingsten 1897 soll er eine Lungenentzündung gehabt haben. Seit October d. J. krank, Husten und Auswurf. Vater Potator. 2 Schwestern des Vaters + Phthise. Mutter und 4 Brüder gesund.

1) Leipzig. F. C. W. Vogel.

Graciler, zarter Knabe. Herzdämpfung verbreitert. Trockene und feuchte Ronchi über beiden Lungen, besonders über den rechten Unterlappen. Temperatur 38,1; Sputum: — Tuberkelbacillen, + vereinzelte rothe Blutkörperchen, + ziemlich viel eosinophile Zellen. Körpergewicht 43,300. Ende Juni Befinden gut fortlaufend bis Ende Januar 1899. Beschwerden wie früher.

11. Februar 1899. Status ohne Besonderheiten. Gewicht 47,400, spärliches Sputum noch + einige eosinophile Zellen.

IV. J.-Nr. 1897. 426. 62jähriger Tischler, 30. April 1897. Seit einigen Jahren krank, Husten, Luftmangel, Auswurf.

Alter Mann, Thorax ohne besonderen Befund.

11. November 1897. Feines hohes Giemen und Pfeifen über beiden Lungen. Sputum: — Tuberkelbacillen, — rothe Blutkörperchen + viel eosinophile Zellen (auffallend).

2. December 1897. Erwerbsfähig. Keine Geräusche über den Lungen.

7. Januar 1898. Erwerbsunfähig. Recidivirende Bronchitis.

21. Januar 1898. Arbeitsfähig.

1. December 1898. Erwerbsunfähig. Kein Appetit, viel Stenosengeräusche über beiden Unterlappen und besonders der linken Lunge. Rechter Oberlappen verschärftes Inspirium.

27. December 1898. Sputum: — Tuberkelbacillen, — rothe Blutkörperchen, + mehrfach eosinophile Zellen, + ganz rudimentäre Spiralen.

13. Januar 1899. Stat. id. Exspirium schlecht, bis über der linken Lunge. 3. Februar 1899. Befund gut. Arbeitsfähig.

V. J.-Nr. 1898. 725. 18jähriger Lehrling, 9. Juli 1898. Seit einigen Tagen Klagen über Husten, kurzen Athem, Auswurf. Eltern gesund.

Klein, mager, rachitischer Thorax, intensive hohe giemende Rhonchi über beiden Lungen. Temperatur 37,1. Nase: linke untere und mittlere Muschel nur mässig hypertrophirt. Zu einer Behandlung liegt eine Indication nicht weiter vor. Sputum: — Tuberkelbacillen, + sehr viel eosinophile Zellen, + eine äusserst kleine rudimentäre Spirale.

21. Februar 1899. Subjectiv gar keine Klagen. Befinden sei gut, ist nur wieder auf briefliche Anfrage erschienen. Nach einer Fingerverletzung choreatische Bewegungen. Ueber den Lungen giemende und pfeifende Geräusche im In- und Exspirium, wie im Sommer. Auf wiederholte Aufforderungen etwas glashellen Auswurf erlangt, in dem sehr viel eosinophile Zellen vorhanden waren. Nach Behandlung Mitte März mässige Besserung.

VI. J.-Nr. 1898. 1289. 13jähriges Mädchen, 8. December 1898.

Seit 2 Jahren Husten. Schwerathmigkeit bei Anstrengungen. Ohrenleiden. Bleiches, mittelgenährtes Kind von scrophulösem Habitus. Bronchitische Geräusche über beiden Lungen. Sputum: — Charcot-sche Krystalle. + viel eosinophile Zellen, + kleine rudimentäre Spiralen. Chronische Otitis media, Rachentonsille wird entfernt, ebenso rechte hyperplasirte Tonsille.

11. Februar 1899. Bisher noch keine Besserung, viel schlürfende pfeifende Ronchi im In- und Exspirium über beiden Lungen.

VII. J.-Nr. 1898. 1218. 31jähriger Volksschullehrer, 22. November 1897. Katarrh im Halse und Luftröhrenkatarrh angeblich schon seit 10 Jahren. Seit 8 Wochen stärkere Beschwerden. Husten und Auswurf früh. Kinderlos verheirathet. Eltern leben. —

Wohlgebauter untersetzter Mann. Thorax gewölbt, z. Z. Auscultation ohne Besonderheiten. Nase ohne Befund. Sputum sehr spärlich: — Tuberkelbacillen, + einzelne rothe Blutkörperchen, + sehr viel eosinophile Zellen. 3. Februar 1899. Befinden sehr gut.

VIII. J.-Nr. 1898. 1228. 27jähriger Schutzmann, 25. November 1898. Beschwerden seit 2 Jahren, nur im Dienst, weisslicher Schleim. Im vergangenen Sommer Pfeifen beim Athemholen. Zur Zeit Beklemmung und Husten.

Aeussert wohl gebauter, sehr kräftiger Mann. Thorax breit. Stenosengeräusche über beiden Lungen, bis der linken mit leicht nachschleppendem Exspirium. Nase: rechte untere und linke mittlere Muschel lappig hypertrophirt, aber ohne Indication zur Behandlung.

3. Februar 1899. Leichte Besserung. Im Ganzen doch noch derselbe Befund.

IX. J.-Nr. 1898. 967. 9jähriges Mädchen, 1. September 1898. Es wird nur über Husten geklagt. Mutter gesund. Vater + Phthise — Sehr bleiches Kind. Bronchitische Geräusche über beiden Lungen. Sputum: — Tuberkelbacillen, + sehr viel eosinophile Zellen. Gewicht 62,200.

16. December 1898. Befund viel besser. Patient sieht besser aus, die Wangen haben sich geröthet.

6. März 1899. Das Befinden dazwischen sei gut gewesen, seit 2 Wochen wieder Beschwerden. Giemende hohe Geräuche über beiden Lungen. Gewicht 65,200.

18. März 1899. Nach hydriatischer Behandlung Befund besser Keine Geräusche über den Lungen.

X. J.-Nr. 1898. 787. 40jährige Frau, 25. Juli 1898. Seit einem Jahr Husten und Schmerzen im Rücken. Luftmangel beim Gehen Auswurf. Früher gesund gewesen.

Kleine, etwas bleiche Frau. Thorax sehr assymetrisch. Ueber den Unterlappen bronchitische Geräusche. Sputum: — Tuberkelbacillen + recht viel eosinophile Zellen.

25. Februar 1899. Keine Besserung. Sputum: Zähschleimig mit Luftblasen untermischt, auch eitrige Partien enthaltend, + 1 rudimentäre Spirale, + Charcot-Krystalle, + sehr viel eosinophile Zellen.

XI. J.-Nr. 1899. 81. 30jähriger Steindrucker, 19. Januar 1899. Im Sommer 1898 schweren Fall mit der linken Brust auf eine Eisenschiene. Blutspucken und Exsudation. Pleuritis, welche punctirt wurde. Wegen vermeintlicher Phthise in Görbersdorf vom 26. September bis November 1898. Seit dem Fall immer Schmerzen auf der linken Seite. Mittelgenährter, neurasthenischer Mann. Pleuritische Schwarte links, sonst kein besonderer Befund. Sputum sehr spärlich: — Tuberkelbacillen, + massenhaft eosinophile Zellen. Neigung des linken Unterlappens zum eosinophilen Katarrh. Unfallsquerulant.

XII. Beobachtung von Geheimrath Hoffmann. Mann von 62 Jahren leidet seit 3 Monaten an einer zunehmenden Schwäche und hat dabei einen Katarrh mit schleimigem Auswurf, in dem sich zahlreiche eosinophile Zellen finden. Ausser einer hochgradigen Anämie ist sonst nichts Abnormes nachzuweisen. Ob eine Lues dagewesen ist, lässt sich nicht mehr feststellen, jedenfalls bestehen keine Residuen einer solchen. Nach 40 gr Kal. jod., in 3 Wochen verbraucht, eine auffallende Besserung. Es hat sich sogar Appetit eingestellt, der Kräftezustand ist bedeutend besser, das Allgemeinbefinden desgleichen. Der Katarrh ist beseitigt. Später traten Erscheinungen von Arteriosclerose der Hirnarterien in den Vordergrund, der Katarrh ist dauernd fortgeblieben.

XIII. Beobachtung von Dr. v. Criegern. 53jährige Frau, 9. December 1898. Als Kind gesund; 28 Jahre verheiratet, Mann + Phthise. 9 Kinder, davon 5 noch am Leben, 2 Aborte. Patientin hat Typhus und Cholera gehabt. Vor 6 Jahren unbestimmte Krankheit, die 16 Wochen gedauert hat. An einer Psoriasis palmaris luetica hat sie 10 Jahre gelitten, die im Herbst 1898 auf Kal. jod. zurückging. Jetzt seit einigen Tagen starke Athemnoth, Husten und Dyspnoe. Mittelgenährte Frau, zahlreiche Hautnarben. Untere Lungengrenzen etwas tief, überall verlängertes Exspirium und wenig feuchtes Rasseln wird auscultirt. In Missverhältniss zu diesem Befunde steht die Dyspnoe. Im Sputum sehr reichlich eosinophile Zellen. Nach 3 Wochen Jodkaligebrauch vollständige Besserung, die bis März 1899 bisher angehalten hat.

XIV. J.-Nr. 1897. 119. 43jähriger Schuhmacher, 8. Februar 1897.

Im Jahre 1881 will Patient eine Lungenentzündung überstanden haben. Seit einer Influenza im Jahre 1887 sei er leidend. 1893 ist er 7 Wochen im Krankenhaus gewesen. Zur Zeit klagt er über Luftmangel, Seitenstechen, Husten und Auswurf früh, keine Nachtschweisse. Vater + Herzschlag. Mutter + Cholera. 5 Geschwister + klein. 2 Geschwister gesund. Frau und 6 eigene Kinder gesund.

Mittelgenährter, etwas neurasthenischer Mann. Herz ohne Besonderheiten. Linke Lunge frei. Ueber der rechten Lunge, besonders dem Oberlappen auscultirt man bronchitische Geräusche. Cornealreflex = 0. Gaumen und Patellarreflexe normal, geringe Ovarie. Temperatur 36,9. Urin ohne Besonderheiten. Sputum am 22. Februar 1897 — Tuberkelbacillen, + mehrfach eosinophile Zellen.

Vom 18. Juli bis 10. October 1898 ist Patient in der Lungenheilanstalt Görbersdorf gewesen und hat mit einer guten Gewichtszunahme die Anstalt verlassen.

Am 6. Februar 1899 kommt er wieder zu uns. Bei ruhiger Beschäftigung hätte er keine Dyspnoe, Husten und Auswurf wären gering. Der Allgemeinzustand des Kranken ist derselbe wie 1897. Ueber dem rechten Oberlappen hört man inspiratorische trockene Rasselgeräusche und ein exspiratorisches Giemen. Ein gleicher Befund wird bis zum 6. März 1899 erhoben. Sputum am 20. Februar und 7. März 1899: — Tuberkelbacillen, + mehrfach eosinophile Zellen.

Bei der auffallenden Localisation dieser eosinophilen Bronchitis im rechten Oberlappen ist es leicht verständlich, dass derselbe anderwärts für einen Phthisiker gehalten und dementsprechend mit ihm verfahren wurde. Die Anamnese, die Beobachtung während zweier Jahre und der Sputumbefund sprechen aber dagegen.

XV. J.-Nr. 1899. 273. 22jährige, schwangere Frau, 9. März 1899. Seit 3 Wochen Schnupfen, Husten, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Seitenstechen, Magendrücken. Kein Auswurf. Vor 2 Jahren hat sie eine Blinddarmentzündung überstanden. Schwester der Mutter + Phthise.

Zarte, etwas bleiche, junge Frau. Ueber beiden Lungen diffuse bronchitische Geräusche mit verlängertem Exspirium, Stenosengeräusche. Sputum: ganz spärlich hellschleimig, erst auf wiederholte Aufforderung mitgebracht, + massenhaft eosinophile Zellen, + einige Leyden'sche Krystalle, — Spiralen.

XVII.

Zur Pathologie des Echinococcus alveolaris (multilocularis) der Leber. Symptomatologie und klinische Diagnose.

Von

Docent **Dr. Adolf Posselt,**

(Assistent der medic. Klinik des Herrn Prof. v. Rokitansky in Innsbruck.)

Begegnet häufig die Diagnose des uniloculären Echinococcus der Leber grossen Schwierigkeiten, so sind diese bei der multiloculären, alveolaren Form ungleich grössere zu nennen.

Ausgezeichneten Kennern von Unterleibsgeschwülsten, z. B, Baum, Dumreicher, Esmarch, Smith, Spencer Wells, Olshausen sind in Bezug auf Hydatidencysten diagnostische Irrthümer unterlaufen: statt der vermeintlichen Eierstocksentartung fanden sie gegen alles Erwarten Echinococcen.

Aus der Literatur liesse sich eine grosse Anzahl derartiger Beispiele mannigfacher Verwechslungen anführen; um nur einige herauszugreifen, seien erwähnt:

Scherenberg, Enormer Echinococcus des Netzes, Verwechslung mit Hydrops ovarii. Virchow Arch. 1869. 46. B.

Westerdyk, Leberechinoc. mit dem Symptomenbild der Leberkolik. Berl. klin. Woch. XIV. 43.

Stewart, A case of hydat. of the liver simulating galle-stone colic. Austral Medic Gaz. 1893. 302. — Conti, Colica epatica da cisti echinoc. Gazz. degli Osped. 1897. Nr. 22.

Budor, Kyste hydat. du foie remplissant tout l'abdomen et simulant une ascite. Progr. méd. 1886. 31. p. 640. — Thomas, Enormous echinoc. cyst of liver etc. simulating extreme ascites. laparatomy. cure. Austr. med. Gaz. — Sydney 1889—1890.

Boiteux, Kyste hydat. du foie simulant une ascite et communiquant avec les voies biliaires. Revue de méd. 1886. VI. p. 878.

Cattle, Suppurat. hydat. of the liver, simulat. gall stones Lancet.

Guyot, Kyste hydatique du foie pris pour une tuberculose. Gaz. des Hôp. 1886. 119. p. 952. — Dann die Würzburger Dissertationen von Lennert und von Lichtinghagen.

Frank, Demonstr. Sitzber. der k. k. Gesellsch. d. Aerzte. Wien, 25. Mai 1895.

Weiter die Mittheilung von Michel (Contribut à l'étude du Diagnostic des Kystes hydatiques de la face inférieure du foie. L'union méd. 1893. 12 u. 14). Dieselbe betrifft 2 Fälle von Hydatidencysten mit Icterus bei einem 16jährigen und 35jährigen Mann. Der erste wurde für eine syphilitische Hepatitis, der zweite für eine Cirrhose gehalten. Daselbst wird auf 2 ähnliche Fälle verwiesen und zwar von Martin (Soc. anatom. 1877) und Dauchez (Soc. anatom. 1884). Ausserdem Queyrat (Kyste hydatique du foie simulant une ascite et communiquant avec les voies biliaires. Revue de Méd. 1894. XIV. 6). Ausserdem Hartwig (An Echinoc. cyst simulating ascites. New-York. med. Rec. 1894).

In einem Fall von Hammerschlag (Echinoc. hepat. mit Durchbruch in die Gallenwege. Wiener med. Blätter. 1887. 43) wurde intra vitam die Diagnose auf Cholelithiasis gestellt. Ueber einen ganz besonders instructiven Fall in dieser Richtung weiss in allerjüngster Zeit Körte (Beitr. z. klin. Chirurgie 1899. XXIII. H. 2) zu berichten.

Ueber Verwechslungen, die beim E. hydatidosus häufig unterlaufen, vergleiche ferner Sevestre, Note sur un cas de kyste hydatique du foie. difficultes du diagnostic. Progr. médic. 1879. 657; dann Crocq. Progr. médic. 1893. S. 147.

Solche mit Krebs liegen u. A. vor von Plater, Gugenheim, Raymond, Murchison; mit Lebercirrhose Bouisson, Soc. anat. 1887. p. 131. Jaccoud, Leçon de clin. Paris 1885. — Andere z. B.:

Elsworth. A case of hydat. simulating typhlitis. The Brit. med. Journ. 1897 Sept.

Ssudakow (Wratsch 1897. Nr. 44 russ.). Verwechslung mit Uterusfibromyom.

Aus den Sectionsprotokollen der Berliner Charité (1859 bis 1868) stellte Böcker 33 Fälle zusammen, von denen bloss 9 intra vitam erkannt wurden. Von Frerichs werden unter 23 Leberechinococcenfällen 11 latente angeführt, und Neisser zählt sogar unter 47 Beobachtungen deren 31. Madelung sieht sich zu der Annahme veranlasst, dass kaum ein Drittel der ärztlich beobachteten Echinococcenkrankheitsfälle richtig diagnosticirt wird.

Verwechslungen im entgegengesetzten Sinne sind bei der besprochenen Form auch zu verzeichnen, z. B. Bartenew (Gallensteine, Hydrops und Scirrhus der Gallenblase und der Leber einen Echinococcus vortäuschend. Russ. Medic. 1886. 18; ferner täuschte ein übrigens enorm seltenes Myofibrom des Magens einen Leberechinococcus vor, s. v. Hacker. Sitzungsber. der wissensch. Aerztegesellschaft in Innsbruck. Sitz. 28. Januar. Wiener klin. Wochenschr. 1898. Ferner: Ménier, Volumineuse tumeur de l'ovaire simulant un kyste hydatique du foie. Soc. anat. clinique de Lille 1898. Vergl. übrigens (Riedel) Nützenadel, Ueber die Schwierigkeiten, welche die Diagnose der Leberechinococcen verursachen kann. I.-Diss. Jena 1889. Ferner Maurandy, De la difficulté du diagnostic dans certains cas de kystes hydat. du foie. Thèse de Paris 1884.

Ueber die bedeutenden Schwierigkeiten, die sich intra vitam

dem Erkennen der alveolären (multiloc.) Echinococcengeschwulst der Leber mit ihren proteusartigen klinischen Erscheinungen entgegenstellen, stimmen alle Beobachter überein.[1])

Friedreich, der im 33. Bande des Virchow-Archivs zuerst in Umrissen ein klinisches Bild des Alveolarechinococcus geliefert, spricht sich über die grossen Schwierigkeiten, welche die Diagnose des multiloculären Echinococcus bei Lebzeiten besitzt, aus und entwirft folgende allgemein gehaltene Schilderung: „Ein meist ohne ausgesprochene Prodromalerscheinungen allmählich und fieberlos sich entwickelnder, hartnäckiger und intensiver Icterus, eine zunehmende Anschwellung der Leber und Milz, mit oder ohne später sich hinzugesellendem Ascites, möchten die hauptsächlichsten und wesentlichsten Erfordernisse sein, wenn überhaupt an die Existenz eines multiloculären Echinococcus zu denken gestattet sein sollte."

Heller (Ziemssen's Handbuch, 2. Aufl. Bd. 3) hält die Erkennung für sehr schwierig, „da die Erscheinungen nichts dieser Krankheit allein Eigenes bieten".

Die in Rede stehende Form des Parasiten macht eben durch Druckwirkung dieselben oder zum mindesten ganz ähnliche Erscheinungen wie andere Tumoren, mit denen auch häufig Verwechslungen vorkommen.

Dass übrigens auch die verschiedensten Arten von Lebergeschwülsten vollständig latent verlaufen können, ist eine alte Erfahrungsthatsache.

Eine klinisch berechtigte Diagnose des Alveolarechinococcus dürfen wir nur dann erwarten, wenn derselbe durch seine Grösse und seinen Sitz prägnante Symptome hervorruft.

Bevor auf das eigentliche Thema eingegangen wird, sei vorausgeschickt, dass Vieles für die Annahme spricht, dass die vielfächerige Blasenwurmgeschwulst nicht eine blosse zufällige Formvarietät, sondern eine durch eine specielle Taenie hervorgerufene eigene Art darstellt.

Ausführliche Erörterungen hierüber werden an anderer Stelle gebracht werden.

In Bezug auf den vorliegenden Gegenstand unserer Auseinandersetzungen empfiehlt es sich, Diagnose, Differentialdiagnose und Symptomatologie gemeinschaftlich abzuhandeln.

1) Vergl. u. A. über diesen Punkt auch die Dissertationen von Lehmann, Löwenstein und ganz besonders die Lehrbücher von Liebermeister und von Leube. — Einer (von Huber citirten) angeblichen Aeusserung Bamberger's zufolge habe dieser mit der Diagnose Echinoc. multil. noch jedesmal fehlgeschossen. Verfasser glaubte die Schwierigkeiten des Erkennens ganz besonders betonen zu müssen, um zu zeigen, wie sehr jeder neue Anhaltspunkt schätzenswerth ist.

Die Grundlage dieser Mittheilungen bilden vor allem eine Reihe von Eigenbeobachtungen, deren Krankengeschichten ich im 59. Bande dieses Archives niedergelegt habe,[1]) zu denen noch 2 weitere hinzukommen, ferner private Mittheilungen, die ich von verschiedenen Seiten erhalten und die Literatur, vorzüglich seit 1886.

Den Eigenbeobachtungen dürfte speciell für die zu behandelnde Frage eine besondere Bedeutung insofern beigelegt werden können, als dieselben zumeist uncomplicirte Fälle in einem für die klinische Beobachtung günstigen Stadium betrafen, und die Beobachtungsdauer selbst grösstentheils eine genügend lange war.

Es verdient wohl auch der Umstand unserer „gehäuften" Beobachtungen hervorgehoben zu werden, dass z. B. seit dem Jahre 1892 (abgesehen von einer Anzahl von Fällen, bei denen mit der allergrössten Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf Echinococcus multilocularis gestellt werden konnte, das Ergebniss der Nekropsie jedoch fehlte) 7 mal die Krankheit durch die Section vollständig sicher festgestellt, ausserdem der Parasit 2 mal als zufälliger Leichenbefund getroffen wurde.

Dieser Reihe von Eigenbeobachtungen des Alveolarechinococcus der Leber, einer Krankheit, die bisher als eminent selten gegolten hat, stehen in der Literatur des gleichen Zeitraumes (seit incl. 1892) nur 16 Einzelbeobachtungen ebensovieler Autoren gegenüber.[2])

Bei der Abfassung dieses Aufsatzes leitete mich der Gedanke, durch genaue Berücksichtigung und Analysirung aller klinischen Erscheinungen, Verwerthung jedes einzelnen Symptoms, durch Vergleich mit anderen Leberaffectionen, vorzüglich differential-diagnostisch, jedoch auch durch Nachforschung nach den Parasiten speciell auszeichnenden Eigenheiten, das klinische Bild und die Diagnose der vielkammerigen Echinococcengeschwulst der Leber zu festigen.

Eine besonders ausführliche Behandlung erfuhren mancherlei Momente, die in H. Vierordt's Abhandlung über den Echinococcus multilocularis, Freiburg 1886, in der die Literatur bis zu diesem Jahre verwerthet wurde, keine Erwähnung fanden.

An die Spitze der Erörterungen sei gestellt die schematisirende Eintheilung v. Liebermeister's, welcher sich in seinen Vorlesungen über spec. Pathologie und Therapie 1894, V. Bd., S. 269 folgendermaassen ausspricht:

„Bei dem multiloculären Echinococcus lassen sich 3 Formen unter-

1) Posselt, Der Echinococcus multilocularis in Tirol.

2) Anm. bei der Correct. Hierzu kommen noch einige Fälle aus jüngster Zeit, s. Nachtrag zum Literaturverzeichniss.

scheiden, je nach den Gefässgebieten, in welchen die Entwicklung stattfindet, eine portale Form, die sich vorzugsweise im Gebiet der Pfortader entwickelt, eine biliäre Form, die sich in den Gallengängen, und eine lymphatische Form, die sich in den Lymphgefässen der Leber entwickelt.

Allen 3 Formen gemeinschaftlich ist die Vergrösserung der Leber, die in den ausgebildeten Fällen gewöhnlich einen sehr hohen Grad erreicht, so dass das Zwerchfell und die Organe der Bauchhöhle verdrängt, die rechte Thoraxhälfte und das rechte Hypochondrium stark vorgewölbt werden. — Gemeinschaftlich ist ferner allen Formen ein mässiger Grad von Milzanschwellung. Im Uebrigen sind die Erscheinungen bei den 3 Formen verschieden. Die portale und biliäre Form zeigen wesentliche Analogien mit der portalen und biliären Form der Lebercirrhose. Am häufigsten kommt vor die biliäre Form. Dabei tritt neben der Leberschwellung als auffallendstes Symptom Icterus auf. Es handelt sich dabei um einen Stauungsicterus, der durch Verschluss der Gallengänge innerhalb der Leber entsteht. Merkwürdigerweise ist es gewöhnlich ein totaler Stauungsicterus, bei dem dauernd gar keine Galle mehr in den Darm entleert wird. Er kann sich bis zu den höchsten Graden des Melanicterus steigern und dabei treten auch die gewöhnlichen, der vollständigen Gallenstauung entsprechenden Erscheinungen auf, wie Hautjucken, Abnahme der Pulsfrequenz,. Störung des Allgemeinbefindens, zuweilen Neigung zu Blutungen, gegen das Ende selbst ausgebildete cholämische Erscheinungen. Ascites kann vollständig fehlen, in anderen Fällen zeigt er sich erst spät und erreicht meist keinen hohen Grad. Milzanschwellung ist gewöhnlich vorhanden. Bei der weniger häufigen portalen Form sind Leber und Milz ebenfalls vergrössert, und dazu kommt Ascites, zuweilen schon früh, zuweilen erst im späteren Verlauf. Icterus fehlt vollständig, oder ist nur in geringem Grade vorhanden. Andeutungen von Collateralkreislauf können in gleicher Weise sich zeigen wie bei der portalen Cirrhose. Endlich gibt es seltenere Fälle, bei denen neben der Anschwellung der Leber weder ausgebildeter Icterus, noch Ascites auftritt und diese müssen, insofern es sich dabei um einigermaassen ausgebildete und ausgedehnte Echinococcengeschwülste handelt, wohl sämmtlich der lymphatischen Form zugerechnet werden."

Da die Erkrankung weitaus am häufigsten mit schwerem Icterus unter dem Bilde der biliären Form Liebermeister's verläuft und diese bei der Diagnose in allererster Linie in Betracht gezogen werden muss, so soll hauptsächlich diese auch die Grundlage für die folgenden Auseinandersetzungen bilden.

Ueber das Krankheitsbild dieser Form lässt sich den Hauptzügen nach sagen: Es handelt sich um eine langdauernde Lebererkrankung, die in der Regel fieberlos mit hochgradigem constanten Icterus, gleichmässiger Leber- und Milzvergrösserung, ohne oder mit nur unbedeutendem, erst spät auftretenden Ascites verläuft, Appetenz, Kräfte- und Ernährungszustand lange Zeit unbeeinflusst lässt und last not least eine eigenartige, engbegrenzte geographische Verbreitung zeigt.

Der Schwerpunkt des klinischen Erkennens der Affection liegt in der Differentialdiagnose, der Exclusion gegenüber anderen Leberprocessen.

Den differentialdiagnostischen Erörterungen wollen wir die Verhältnisse des Organs selbst, die Analysirung einzelner Symptome, die Besprechung der Probepunction und die Feststellung und Verwerthung eigenartiger Befunde anreihen.

Anlässlich der Vorstellung der 35jährigen Kranken (F. XIII u. C.) in der Innsbrucker wissenschaftlichen Aerztegesellschaft[1] erörterte Verfasser die Differentialdiagnose des Echinococcus multilocularis der Leber in der Weise, dass von den Erkrankungen dieses Organs, welche im klinischen Bilde nur Anklänge an diesen darbieten, successive zu den Affectionen übergegangen wurde, die ungemein ähneln und das Für und Wider abgewogen wurde.

Diesen modus procedendi wollen wir auch hier einhalten, wobei wir uns mit den zur ersteren Gruppe gehörigen Krankheiten nur soweit, als es für das Verständniss der Stellung zu den übrigen unumgänglich nothwendig ist, aufhalten werden.

Fett- und Stauungsleber sind wohl nach der Art des Auftretens, insbesondere den ätiologischen Ursachen nach, unschwer auszuschliessen.

In Bezug auf die sogenannte Zuckergussleber (Curschmann) und die pericarditische Pseudolebercirrhose (Pick)[2] scheint es

1) S. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 22.

2) Siegert (Ueber die Zuckergussleber (Curschmann) und die pericarditische Pseudolebercirrhose (Pick), Virchow's Archiv 1898. Bd. 153. 2. H.) trennt diese beiden Affectionen, indem er zu folgenden Schlussfolgerungen kommt: „Bei der Zuckergussleber handelt es sich um eine chronische, exsudative Entzündung der Leberkapsel, primär oder secundär durch Uebergreifen von dem Pericard und der rechten Pleura, unabhängig von Veränderungen in der Leber, bei der Pick'schen pericarditischen Pseudolebercirrhose um Stauungsinduration der Leber in Folge von einer chronischen Circulationsstörung der Pfortader, unabhängig von einer chronischen Perihepatitis. Gemeinschaftlich ist beiden Erkrankungen neben mancher Aehnlichkeit im klinischen Verlauf die Häufigkeit der obliterirenden Pericarditis."

Zu dem daselbst gegebenen Literaturverzeichniss könnten wir noch ergänzend anführen: White Lancet 1888. 881.

v. Wunschheim, Prager medic. Wochenschrift 1893. Nr. 15. — Bozzolo, Clinica med. 1897. — Heidemann, Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 5. — Hager, Festschrift z. 50jähr. Bestand des ärztl. Vereines in Magdeburg 1898. — Patella, La clinica medica ital. 1898. Nr. 2. — Werbatus, Inaug.-Diss. Erlangen 1898. — Nachod, Prager med. Wochenschr. 1898. Nr. 26. — Galvagni, Clinica moderna. 1898. Nr. 33 und 34. — Bozzolo, ibidem. Nr. 8. — Cabot, Boston med. and surg. journ. Mai 1898. — Aus jüngster Zeit: Schmaltz und

mir, dass nur die portale Form des Parasiten, die übrigens ungemein selten ist, zu Verwechslungen Veranlassung geben könnte.

Einen Fingerzeig für diese Affectionen hätte man gegeben in dem stets Eben- und Glattbleiben der Oberfläche, im Stationärbleiben des ungemein langwierigen Ascites, in der Polyserositis und den primären stauenden Ursachen.

Indem wegen näheren diagnostischen Erörterungen auf die Arbeit Siegert's (l. c.) verwiesen sei, will ich erwähnen, dass bei einer 61jährigen Frau, die wiederholt viele Monate an der medicinischen Klinik aufgenommen war und ihrer Krankheit am 7. November 1897 erlag, die Diagnose auf Perihepatitis hyperplastica (Zuckergussleber) mit secundärer Cirrhose und Perisplenitis gestellt werden konnte, welche durch die Autopsie bestätigt wurde.

Anhaltspunkte waren: das schliessliche Ausbleiben des langjährigen Ascites nach vorausgegangenen wiederholten Punctionen [1]), das Glattbleiben der derb anzufühlenden Oberfläche, der eminent chronische Verlauf, die vorausgegangene und gleichzeitig bestehende hochgradige Pleuritis adhaesiva namentlich auf der rechten Seite. Bei der Section fand sich keine Veränderung am Pericard, dagegen neben chronischer Tuberkulose eines Oberlappens und miliarer Tuberkulose der anderen Lunge, genannte Polyserositis und kleinkörnige Cirrhose.

Die Annahme einer Amyloiddegeneration des Organs (Wachsleber) wird ganz besonders durch das Fehlen der eine solche bedingenden Grundkrankheiten (langwierige Eiterungen, tuberkulöse Knochenfisteln, Empyeme, chronische Lungentuberkulose, inveterirte Lues) unhaltbar. Das Organ bleibt stets vollständig glatt, wird jedoch durchaus höchst auffallend derb; der Rand ist ungemein hart und zumeist recht plump.

Das Organ kann, wie ein an der medicinischen Klinik beobachteter Fall, bei dem das Gewicht der Leber 14 kg betrug, mitunter riesenhafte Dimensionen annehmen.

Icterus, wenn überhaupt vorhanden, erreicht stets nur unbedeutende Grade. Schliesslich kann man, was zur Unterscheidung wesentlich beiträgt, Amyloid auch in anderen Organen, insbesondere in der Milz und Niere nachweisen: sehr wechselnde Harnmengen, mässige Albuminurie, — Befund von allerdings nicht pathognomonischen Wachscylindern. —

Weber, Zur Kenntniss der Perihepatitis chronica hyperphastica (Zuckergussleber). Deutsche medic. Wochenschr. 1899. Nr. 12. S. 188. — Neuenhagen, I.-Dissert. Berlin 1899.

1) Nach denselben konnten beide Organe, Leber und Milz, an ihrer Oberfläche immer genau abgetastet werden.

Das eigenartig pastös-anämische Aussehen solcher Kranken dürfen wir nicht vergessen.

Gegen Syphilis der Leber spräche vor Allem der Mangel jeglicher anamnestischer und sonstiger auf Lues hindeutender Anhaltspunkte; Gummata des Organs vergrössern auch dasselbe kaum derart wie Alveolarechinococcus.

Die Configuration, die Einkerbungen und Lappungen tragen wesentlich zur Sicherstellung der Diagnose bei; es können allerdings, wie ein Präparat des Grazer pathologisch-anatomischen Institutes lehrt, beide Processe zugleich vorkommen. Es soll darauf nur der Rarität halber hingewiesen sein.

Abscesse der Leber verrathen sich durch das acutere Einsetzen. Auftreten von Schüttelfrösten, hochgradigen, meist circumscripten Druckschmerz, bedeutende spontane Schmerzen.

Die Aetiologie spielt auch hier eine wesentliche diagnostische Rolle, z. B. bezüglich des Auseinanderkennens von Abscess und verjauchtem alveolären oder auch vereitertem hydatidösen Echinococcus. Von Leberabscessen werden namentlich Tropenbewohner befallen oder es entwickeln sich solche bei Leuten, welche bereits an sehr schweren Darmprocessen, besonders dysenter. Characters, leiden. Protozoën (Amöben) lassen sich mitunter in derartigen Punctionsflüssigkeiten nachweisen. In einem Falle unserer Beobachtung trat scheinbar primär ein Amöbenabscess der Leber auf, der durch die Probepunction (s. d.) gegenüber hydatidösem Echinococcus festgestellt wurde. — Im Uebrigen ist eine primäre Eiterquelle ein nothwendiges Postulat zur Annahme einer Leberabscedirung.

Eine Pylethrombosis (Pylephlebitis adhaesiva chronica) lässt sich nur vermuthen, wenn vielleicht die primäre Grundkrankheit nachweisbar wird und documentirt sich durch Ascites, Ausdehnung der subcutanen Venen des Abdomens, Milzschwellung, blutiges Erbrechen, Diarrhöen und blutige Stühle, sehr schwere Verdauungsstörungen.

Deschamps hat, wie Dematteis (Contrib. à l'étude des kystes à Echinocoques multiloc. du foie Genève 1890) anführt, einen Aufsatz über incystirte perihepatitische Peritonitis veröffentlicht.

Diese perihepatitischen Eiteransammlungen wölben auch das rechte Hypochondrium vor und können nach Dematteis Verwechslungen mit Echinococcus multilocularis liefern.[1]) „Beide Affectionen können durch die physikalischen Zeichen schwer unter-

1) Uebrigens können nach Labadie-Lagrave Peritonealcysten auch für Hydatidencysten der Leber gehalten werden.

schieden werden und die wirkliche Natur der Krankheit wird unbekannt bleiben, wenn die Explorativpunction nicht Echinococcushäkchen finden lässt.“ So Dematteis.

Zu dem Angeführten können wir auch einen Beitrag liefern, es handelte sich um eine auf tuberkulöser Basis entstandene perihepatitische abgesackte Peritonitis, bei der man im Zweifel hätte sein können, ob eine Eiterung um die Leber oder Abscedirung in der Leber vorlag. Hier die gedrängte krankengeschichtliche Skizze:

51jähriger Bildschnitzer von Reutte, Lechthal. Im Frühjahr 1894 bekam der Mann Engegefühl auf der Brust, Schwerathmigkeit. Er hatte das Gefühl von Druck und Völle im Abdomen, namentlich in der rechten Seite, welches sich seit 3 Wochen steigerte. In letzterer Zeit Schlaflosigkeit, Appetitmangel, Abmagerung; im Verlauf der letzten 8 Tage auch zeitweiliges Erbrechen. Voriges Jahr hatte er angeblich einigemal Bluthusten. Bei der am 20. September 1894 erfolgten Aufnahme in die medicinische Klinik konnte folgender Status aufgenommen werden: Ein abgemagerter Kranker, dessen allgemeine Decke fahlgelb verfärbt erscheint. Die Scleren zeigen einen leicht icterischen Stich. Zunge trocken, belegt. Thorax oben schmal, erweitert sich nach unten kegelförmig, die Erweiterung betrifft hauptsächlich die rechte Seite in der Gegend des rechten Hypochondriums. Umfang in Brustwarzenhöhe 82 cm, Umfang entsprechend der grössten Weite unten 86 cm. Auf der rechten Seite bemerkt man in den unteren vorgetriebenen Partien ein Verstrichensein der Zwischenrippenräume. Diese Erweiterung setzt sich nach unten zu in Nabelhöhe durch eine seichte, querverlaufende Furche vom übrigen Abdomen ab. — Leberdämpfung nach allen Durchmessern vergrössert nachzuweisen. In der ausgedehnten rechten Seite spontaner und Druckschmerz. Im Epigastrium, besonders in der rechten Parasternallinie, Unebenheiten, wulstförmig, querverlaufend durchzufühlen. Im rechten Hypochondrium Fluctuation. Ueber beiden Lungenspitzen gedämpfter Schall und klingendes Rasseln. Im weiteren Verlauf Auftreten sehr heftiger Schmerzen im Abdomen, schmerzhafte Zwerchfellkrämpfe; profuse Nachtschweisse. Erbrechen, Verlangsamung der Respiration, kleiner Puls. Der Mann wollte von einer Operation nichts wissen. Exitus am 24. September 1894. Die Nekropsie ergab nebst Tuberculosis pulmonum eine eitrige Perihepatitis. Die Leber war in einen mit reichlichem gelblich grünen Eiter erfüllten peritonitischen förmlichen Cystensack suspendirt.

Multiple Adenome, ein entschieden rarer Befund, boten auch bereits zu Verwechslungen Anlass. So berichtet Griesinger (Das Adenoid der Leber, Archiv d. Heilk., 5. Bd., 1869, S. 385) über ein derartiges Vorkommen.

Krankheitsgeschichte: „Etwa 2jähriges Leberleiden mit enormer Vergrösserung und stark knolliger Missstaltung des Organs. Lange gut erhaltener Kräfte- und Ernährungszustand, erst in den letzten Wochen Icterus. Während des Lebens Annahme von multiloculärem Echinococcus. Enorme Durchsetzung der Leber mit zum Theil zerfallenden Adenoid-

geschwülsten. Die Annahme einer multiloculären Echinococcusgeschwulst gründete sich u. A. auf die lange Dauer, das langsame Wachsthum, den guten Kräfte- und Ernährungszustand. Griesinger macht eigens darauf aufmerksam, dass sich dieser Fall so ungemein ähnlich dem im Jahre 1860 beschriebenen Fall von Echinococcus multilocularis verhielt. Bei der Leicheneröffnung fand sich die 14 Pfund (Schweizer Gewicht) schwere Leber durchsetzt von multiplen, wallnuss- bis apfelgrossen Adenomknoten. (NB. Die sehr kleine Milz zeigte normale Beschaffenheit.)

Ueber eine diffuse Adenombildung der Leber bei einem jungen Mann berichtete Leichtenstern aus der Lindwurm'schen Klinik in München. Intra vitam musste man aus dem gesammten Symptomencomplex auf das Vorhandensein eines vielfächerigen Echinococcus schliessen.

In beiden Fällen war man unseres Erachtens um so mehr zur Annahme des in Rede stehenden Parasiten berechtigt, als es sich um Leute aus „Gegenden seines Verbreitungsbezirkes" handelte.

Dieses Moment war auch ausschlaggebend bei der Beurtheilung einer Krankheit, die eine getreue Copie aller unter schwerem Icterus verlaufenen Fälle unserer Casuistik darbot, vielleicht mit Ausnahme des Umstandes, dass die Leberintumescenz nur angedeutet war. Erst die Nekropsie klärte die wahre Natur des Leidens auf; es stellten sich als die Ursache der Krankheitserscheinungen multiple kleine Cysten des Pancreaskopfes heraus, welcher interessante Befund einen weiteren Beweis für die Thatsache liefert, dass mitunter der vielfächerige Echinococcus sowohl, als auch partielle Pancreaserkrankungen einer stricten Diagnose unzugänglich sind und Irrthümer in dieser Hinsicht leicht erklärbar erscheinen.

Der Fall, über den wegen der ausserordentlichen Seltenheit des Vorkommens a. O. noch eingehender berichtet wird [1]), betrifft einen am 27. Juni 1896 eingetretenen 60jährigen gewesenen Landbriefträger, der seit Herbst des vorhergehenden Jahres an Hautjucken und seit März an deutlichem Icterus litt. Gelbsucht constant; Stühle immer entfärbt, öfters vermehrte Diurese. Appetenz und Kräftezustand lange Zeit hindurch recht gut. Die Analogie der Erscheinungen mit den übrigen Beobachtungen war so auffällig, dass man keinen Zweifel haben konnte, es würde sich auch hier um eine vielfächerige Blasenwurmgeschwulst der Leber handeln; bloss die verhältnissmässig geringe Lebervergrösserung stimmte nicht recht zum gewöhnlichen Bilde. Es kann jedoch, wie aus der Literatur und einer Eigenbeobachtung hervorgeht, auch, allerdings höchst selten, Echinococcus multilocularis ohne Hypertrophie des Organs vorkommen. Per exclusionem hatte die Diagnose auf Alveolarechinococcus

1) Siehe Posselt, Ein Fall von chronischer, indurirender Pancreatitis mit cystöser Entartung (multiplen Cysten) des Pancreas. Prager medic. Wochenschr. 1899 (im Druck befindlich).

die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, zumal der Mann sich ständig in seiner Heimath St. Johann in Tirol, im nordöstlichen, an Bayern und Salzburg grenzenden Theil des Landes, mithin in einem von uns aufgedeckten Verbreitungsbezirk des Parasiten aufgehalten hat.

Aus dem Obductionsbefund (Herr Professor Dr. Pommer) sei nur das Wichtigste gebracht, und zwar der Leber- und Pancreasbefund. Beide Organe, zusammen herausgenommen, haben ein Gewicht von 1892 gr. Die Leber misst der Länge nach 26 cm, der Breite nach im rechten Lappen 19 cm. Grösste Dicke $7\,^1/_2$ cm. Rechter Lappen: Länge 15 cm, Dicke $7\,^1/_2$ cm. Linker Lappen: Länge $9\,^1/_2$ cm, Breite 14 cm, Dicke 5 cm. Die Oberfläche der Leber glatt, an einzelnen Stellen auf der Kapsel erweiterte Gallengänge sichtbar. An der Convexität des linken Lappens, theilweise auch des rechten, kleinkörnig. Die Gallenblase, mit der rechten Flexura coli verwachsen, gänseeigross, prall gespannt. Von derselben geht der Ductus in einem Umfang von 9 cm gegen das Duodenum zu ab. Auf dem Durchschnitt zeigt die Leber, besonders gegen die untere Fläche ihr Parenchym durchsetzt von bis zu taubeneigrossen, von glatter Wandung umgebenen Hohlräumen, aus welchen sich grüne dünne Flüssigkeit ausdrücken lässt. Das Parenchym der Leber ist dunkelolivengrün verfärbt, nur die grösseren Bindegewebszüge scheinen als hellere grüne Züge durch. Das Pancreas, 13,5 cm lang, 80 gr schwer, ist in seiner ganzen Länge, besonders im Kopftheil von Cysten eingenommen, die durchaus glatte Wandungen besitzen und einen milchigen Inhalt führen, der stellenweise gallertige Bröckeln enthält. Die Cystenräume des Körpers haben in maxim. einen Durchmesser von 12 mm, die kleinsten derselben jedoch nur von einigen Millimetern. Der Kopftheil ist fest mit dem Duodenum verbunden. Eine Sondirung des Ductus pancreaticus und Ductus choledochus von der Papilla Vateri aus ist nicht möglich. Die Stellen zwischen den Cysten, insbesondere im Kopftheil, sind gebildet von sehr derbem, straffem Gewebe, das gelbliche Färbung zeigt. Der flüssige, leicht milchig getrübte Inhalt der Cysten enthält abgestossene Epithelien, Fetttröpfchen und Detritusmassen. Ebenso bestehen die vereinzelten, stark gekochtem Reis ähnlichen, in der Flüssigkeit enthaltenen Klümpchen aus Resten abgestossener Epithelien, Fetttröpfchen, Detritusmassen und enthalten stellenweise ziemlich homogene, mit Eosin sich nicht besonders stark färbende, etwas granulirte Schollen. Milz 182 gr schwer, $12 : 10 : 3\,^1/_2$ cm messend, zeigt eine etwas verdickte Kapsel und eine Verwachsung der hinteren Kante mit dem Zwerchfell. Auf dem Durchschnitt blutarm, Stroma vermehrt, Pulpa spärlich. (Milz- zu Lebergewicht = 1 : 10.)

Diagnose: Chronische, indurirende Pancreatitis mit cystöser Entartung des Pancreas, Compression des Ductus choledochus und mächtiger Erweiterung der Gallenblase und Gallengänge der Leber. Cholämie.

Einfache Pancreascysten, die manchmal eine erstaunliche Grösse erreichen können, kommen vorzüglich in differentialdiagnostische Erwägung gegenüber der hydatidösen Blasenwurmform, beim vielfächerigen Echinococcus nur dann, wenn es sich, wie im Fall VIII, um mächtige Jauchecystenbildung handelt.

In Hinblick auf die Möglichkeit einer solchen Verwechslung verweise ich auf Langenbuch (Chirurgie der Leber und Gallenblase, I. Th., Deutsche Chirurgie 1894, § 117, S. 90 u. 91), der sich hierüber folgendermaassen ausspricht: „Diese Cysten (nämlich Pancreascysten) liegen gerne quer zur Längsachse des Körpers und pflegen bei Aufblähung des Magens mit Kohlensäure hinter den Magen zu treten. (Dieses kann aber auch bei Leberechinococcen der Fall sein, welche vom hinteren Umfang des linken Lappens entspringen.) Allenfalls kann auch die Urinuntersuchung von differentialdiagnostischer Bedeutung sein. So können schon Polyurie und auffälliger Zuckergehalt des Harns auf eine Pancreaserkrankung hindeuten und noch mehr das Fehlen des Indicans, welch letzteres sich aus der bei der Eiweissverdauung des Pancreas gelieferten indigobildenden Substanz entwickelt."

Um es gleich hier zu sagen, findet sich, wie im Kapitel über die Harnverhältnisse noch eingehend erörtert wird, bei uncomplicirten Fällen von Echinococcus multilocularis, bei denen noch keine marantischen Erscheinungen sich geltend machen, auch eine reichliche Harnfluth; niemals gelang es uns jedoch bei dieser klaren Polyurie Zucker nachzuweisen, auch keine alimentäre Glycosurie wurde beobachtet. Zudem gelang fast stets der Nachweis des Indicans, welches aber auch keine Vermehrung erkennen liess.

Wie gestalten sich die diagnostischen Erwägungen gegenüber der Cholelithiasis und dem chronischen Verschluss der Gallenwege überhaupt.

Nach Ortner (Zur Klinik der Cholelithiasis und der Gallenwege-Infectionen. Wien 1894) lassen sich bei der Cholelithiasis 2 Gruppen unterscheiden und zwar die aseptische und die septische.

Eine gewisse Bedeutung für vorliegende Auseinandersetzungen erlangt die Angabe desselben Autors, dass als ein Residuum einer mit vorübergehender Infection der Gallenwege verknüpften Gallensteinerkrankung dauernde Vergrösserung der Leber und Milz folgen könne (l. c. S. 130).

Ausschlaggebend für die Unterscheidung erscheinen: die typischen Gallensteinkoliken[1]), die Frostanfälle, die Variabilität des Icterus und das Verknüpftsein desselben mit den Anfällen, Abgang von Concrementen, Verhalten der Stühle und des Harns; indirect zu verwerthen wären die disponirenden Momente Schnüren, Adipositas

1) Anm. bei der Correct. Uebrigens wissen in jüngster Zeit über Schmerzattaquen, ähnlich denen der Cholelithiasis, beim Alveolarechinococcus Kernig und Horst Oertel zu berichten (s. Literaturverzeichniss in der am Schlusse angekündigten Arbeit des Verfassers).

und die Prädisposition des weiblichen Geschlechts im mittleren und höheren Alter.

Dass übrigens der Abgang von Hydatidenblasen bei der uniloculären Form unter dem Symptomenbild der Gallensteinkolik vorkommen kann und dass in dieser Beziehung Verwechslungen unterlaufen können, fand bereits eingangs Erwähnung.

Auch auf grosse Schnürlappen der Leber wäre Rücksicht zu nehmen; solche können besonders dann in Betracht kommen, wenn ausserdem noch Lebervergrösserung vorliegt. An dieser Stelle verdient eine Eigenbeobachtung angeführt zu werden, die in verschiedener Hinsicht Interessantes bot.

Es handelte sich um eine 27jährige Metzgerstochter, die vom 2. October 1897 bis 22. Januar 1898 an der medicinischen Klinik wegen Insufficientia et Stenosis valvulae bicuspidalis und Insufficientia semilun. aortae in Behandlung stand. Bei dem Mädchen fand sich eine bedeutende Lebervergrösserung und ein zungenförmiger, lappiger Fortsatz des rechten Leberlappens, der fast bis zur Spina oss. ilei anterior superior rechts herabreichte. Die Kranke zeigte ein cyanotisch-subicterisches Colorit, mitunter deutlichen Icterus.

Mancherlei Momente hätten für die abzuhandelnde parasitäre Bildung gesprochen: vor Allem das lange, angeblich 8jährige Bestehen der Leberschwellung, die Beschäftigung der Erkrankten und vorzüglich der ständige Aufenthaltsort Brixen, eine Gegend, in der vom Verfasser schon mehrere Fälle des Alveolarechinococcus nachgewiesen wurden.

Die ganze Configuration, die zungenförmige Gestalt, die quere Schnürfurche und die primären, im combinirten Herzklappenfehler gelegenen Stauungsursachen führten zur Diagnose eines Schnürlappens bei einer hochgradigen Stauungsleber, was durch die Autopsie Bestätigung fand.

Schon Griesinger weist auf die grosse Bedeutung hin, welche eine Möglichkeit der Unterscheidung zwischen der hydatidösen und multiloculären Form bieten würde, indem er (Archiv d. Heilkunde I, 1860, S. 555) sagt: „Es lässt sich leicht zeigen, dass es von nicht geringer praktischer Wichtigkeit wäre, die vielfächerige Echinococcengeschwulst der Leber von der gewöhnlichen zu unterscheiden. Die Prognose ist bei jener entschieden schlechter; sie wird, hauptsächlich wegen der constanten centralen Verjauchung, dem Leben des Kranken viel sicherer verderblich, und sie ist weit weniger einer Therapie zugänglich.“ —

Weiter heisst es: „Allein so wünschenswerth es wäre, beide Formen des Echinococcus in der Leber von einander zu diagnosti-

ciren, so wird dies doch aus den bis jetzt bekannten Thatsachen nicht mit Sicherheit möglich sein."

Nur zum Schluss der Mittheilung möchte Griesinger aus dem Ergebniss der Probepunction eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Echinococcus multilocularis für möglich halten, wenn erstere sehr viele, sehr kleine Echinococcenbläschen ohne Thierchen und Häkchen liefert (siehe hierüber die Besprechung der Probepunction S. 508—510).

Dass mitunter die Differentialdiagnose zwischen beiden Arten des Blasenwurms sich sehr schwierig gestalten kann, beweist eine Beobachtung von Pürckhauer (Ein Fall von Echinococcus der Leber. Inaug.-Diss. München 1888).

Die Symptome sprachen entschieden für die vielfächerige Form, welche auch intra vitam angenommen wurde, bei der Leicheneröffnung fand sich jedoch die hydatidöse.

Pürckhauer bemerkt, dass das Zusammentreffen verschiedener Symptome, wie Härte, knollige Unebenheit und Vergrösserung der Leber, sowie Milztumor nicht immer für die Diagnose entscheidend sein dürfen.

An dieser Stelle genüge der Hinweis auf folgende Schlagworte: ätiologisches Moment (Halten von Hunden, inniger Verkehr mit denselben), bei grösserer Mächtigkeit der Geschwulst die Configuration und Form derselben (gleichmässig, kugelig, glatt). Ergebniss der Palpation (deutliche, meist starke Fluctuation), Fehlen des Icterus und der Milzschwellung, ständiger Mangel irgendwelcher hydropischer Symptome.

Werthvolle und wohl zu würdigende Anhaltspunkte, die noch eingehende Besprechung erfordern, gewähren Alter und Beschäftigung, Probepunction oder, chirurgisch richtiger, Probeincision und die geographische Verbreitung.

Bei den chronisch-entzündlichen Processen der Leber müssen wir hier, ohne uns auf subtilere Unterscheidungen einzulassen, einen principiellen Unterschied zwischen der atrophischen oder Laënnecschen und der hypertrophischen Cirrhose mit Icterus machen.

Während erstere unter den cirrhotischen Processen weitaus die allerhäufigste darstellt, begegnen wir der correspondirenden portalen Form des Parasiten, um der Eintheilung Liebermeister's zu folgen, nur in ausserordentlich seltenen Fällen, bei denen, wie Fall III beweist, die Unterscheidung unmöglich oder mit ausserordentlichen Schwierigkeiten verknüpft ist. Die in der Casuistik begründete Fehldiagnose ist bei der nur 13tägigen Beobachtungsdauer, nach welcher Exitus eintrat, umso entschuldbarer. Bei sehr

lange möglicher klinischer Beobachtung würde für Echinococcus multilocularis ein langsames, aber ständiges Anwachsen der Leber, und in gleicher Weise eine diesem Anwachsen entsprechende Zunahme des Milztumors sprechen, ferner ein recht lange sich erhaltender genügender Kräfte- und guter Ernährungszustand, Fehlen von stärkeren Verdauungsstörungen; falls es zum Auftreten deutlicher Geschwulstbildung kommt, wird natürlich die Unterscheidung ungleich leichter. Unterbleibt jedoch eine solche, und handelt es sich, wie in unserem Falle, um einen ausgesprochenen Schnapstrinker, bei dem sich alle Folgeerscheinungen des Alkoholismus in exquisiter Weise geltend machen, so wird das Erkennen kaum möglich sein. Bei entsprechend langer Beobachtung liegt die Entscheidung im Verhalten des Organs, indem eine entschiedene fortschreitende Volumsverminderung der Leber mit Bildung höckeriger Oberfläche Beweis cirrhotischer Schrumpfung ist. Die Heimath des Kranken muss in zweifelhaften Fällen, in welchen das Processstadium selbst nicht Auskunft gibt, stets Berücksichtigung finden.

Wir sind nun in den differentialdiagnostischen Erörterungen bei 2 Leberaffectionen angelangt, welche mit der parasitären Bildung eine ausserordentliche Aehnlichkeit zeigen können und deren Auseinanderkennen der Alveolarechinococcen-Geschwulst gegenüber, nicht bloss klinisch-didaktischen, sondern auch einen entschieden praktischen Werth besitzt, es sind dies die hypertrophische Lebercirrhose einerseits und das Primärcarcinom der Leber andererseits. Bei der Wichtigkeit dieser beiden Punkte hinsichtlich der noch möglichen Besserungsfähigkeit, der zu erwartenden Krankheitsdauer, ferner der der Zukunft anheimzustellenden, hoffentlich noch gelingenden Prophylaxe gegen die Acquirirung des Parasiten möge eine eingehende Besprechung und Beleuchtung dieser Fragen gestattet sein, umso mehr, als von manchen Lehrbüchern dieses Moment garnicht in den Kreis der Betrachtung gezogen oder nur ganz flüchtig behandelt wird.

In dem Lehrbuch von Strümpell (8. und 9. Auflage) findet sich über den ersten Punkt, die Differentialdiagnose zwischen Echinococcus multilocularis und hypertrophischer Lebercirrhose und die Möglichkeit einer Verwechslung beider, keinerlei Andeutung (II. Bd. S. 258 bis 251 und 277 bis 280). Auch in der jüngsten (3.) Auflage von Eulenburg's Realencyclop. 1895. V. Bd. S. 206 und 207. (Artikel von Ewald) wird dieselbe unberücksichtigt gelassen. Es ist doch zu schematisch und ungenau, wenn es S. 206 bei Besprechung des Echinococcus multilocularis diesbezüglich heisst: „. . . . Dagegen findet sich immer Icterus, Milztumor und seröser oder eitriger Erguss in die Bauchhöhle, daher liegt die Verwechslung mit Carcinom oder Cirrhose der Leber in diesen

Fällen sehr nahe und ist nur durch die Berücksichtigung des auch hier langsamen Verlaufes und der anamnestischen resp. ätiologischen Daten oder die Probepunktion zu vermeiden." Gelegentlich der differentialdiagnostischen Auseinandersetzungen stellt H. Vierordt in seiner Monographie „Abhandlung über den multiloculären Echinococcus", Freiburg 1886, das Carcinom an die Spitze und zieht unter den cirrhotischen Processen nur die gewöhnliche Cirrhose in Betracht (S. 157). „Mit Lebercirrhose (interstitieller, granulirter Hepatitis) ist Verwechslung bei längerer Dauer nicht wohl möglich, da die Leber dann allmählich schrumpfen, die Echinococcusleber sich stetig, wenn auch unter Umständen langsam vergrössern wird. In früheren Stadien jedoch, wenn die Leber noch gross, die Milzschwellung deutlich ist, Magenblutungen auftreten, die gewöhnlichen anamnestischen Momente für Cirrhose (die übrigens manchmal nicht festzustellen sind) in Form des Abusus spirituosorum nicht zuzutreffen scheinen, wäre die Annahme der allerdings viel selteneren Echinococcus unter Umständen gerechtfertigt, umso mehr, als Form und Härte, auch Grösse der Leber zufällig einmal mit dem Echinococcus übereinstimmen können. Biermer-Prongeansky heben mit Recht hervor, dass bei dem früheren Stadium der Cirrhose, schon nach relativ kurzer Krankheitsdauer, die Leber stark vergrössert und namentlich auch der Milztumor bedeutender gefunden wird, als bei Echinococcus multilocularis, ferners der Icterus keine so hohen Grade erreicht wie bei diesem." Wir begegnen weiterhin auch in der später erschienenen kurz zusammengefassten Arbeit desselben Verfassers Heft 28 der Berliner Klinik, October 1890, „Der multiloculäre Echinococcus der Leber", keiner Erwähnung dieses Momentes. Es ist auch hier nur von der sogenannten Laënnec'schen Cirrhose die Sprache (S. 13). „Lebercirrhose im früheren Stadium mit grosser Leber wird sich, abgesehen von etwaigen anamnestischen Momenten, durch den im ganzen geringeren Icterus und die viel beträchtlichere Milzschwellung meist genügend unterscheiden. Längere Beobachtung wird Verwechslung beider Affectionen vermeiden lassen." Um das hier Einschlägige aus anderen Lehrbüchern zu bringen, sei erwähnt, dass in dem Lehrbuch von Jürgensen (3. Aufl.) beim Capitel über multiloculären Echinococcus sich nur die Bemerkung findet: „Die Differentialdiagnose hat den einfachen Echinococcus und das Lebercarcinom zu berücksichtigen." In dem Abschnitte über hypertrophische Cirrhose jedoch wird unsere Frage tangirt, indem es (S. 704) heisst: „vor der Verwechslung mit multiloculärem Echinococcus kann man sich manchmal nicht schützen." Eichhorst sagt in seinem Lehrbuch (5. Aufl. S. 501): „Hat sich der Echinococcus in den Gallenwegen entwickelt, so kommt es zu hochgradigem Icterus. Das Krankheitsbild kann leicht mit hypertrophischer Lebercirrhose verwechselt werden." In seiner Diagnostik der Krankheiten der Bauchorgane (2. Aufl. 1895) spricht sich Leo über die Symptomatik und Diagnostik bei der hypertrophischen Cirrhose S. 192 aus, wie folgt: „Die Cardinalsymptome sind: Icterus und gleichmässige Vergrösserung der Leber und Milz. Für die Differentialdiagnose kommen demnach in Betracht Leberschwellung und Icterus in Folge eines Verschlusses der Gallenwege und multiloculärer Echinococcus. Gegenüber dem multiloculären Echinococcus ist die Feststellung der Aetiologie von Wichtigkeit. Auch

ist die Leber bei dieser Krankheit empfindlicher und lässt meist im weiteren Verlauf kugelige Unebenheiten durchfühlen" und S. 195 „.... Viel grössere Schwierigkeiten kann die Diagnose des multiloculären Echinococcus bereiten. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass derselbe fast nur in Süddeutschland vorkommt. Bei der Differentialdiagnose muss besonders gedacht werden an Lebercarcinom. Dieses unterscheidet sich durch den viel schnelleren Verlauf und das Fehlen der Milzschwellung, während im Gegensatz zum Echinococcus meist Schmerzhaftigkeit der Leber besteht. Besonders schwer kann die Ausschliessung einer hypertrophischen Cirrhose sein, deren Verlauf ja auch langsam ist. Für Echinococcus multilocularis spricht die eventuelle höckerige Beschaffenheit der Leber und die nur mässige Milzvergrösserung." Der vorliegenden Frage wird von Leube (Specielle Diagnose der inneren Krankheiten 5. Aufl. 1898 I. Bd. S. 199) anlässlich der Abhandlung über hypertrophische Lebercirrhose oder Leberelephantiasis Erwähnung gethan. „Viel schwieriger ist die Unterscheidung der Leberelephantiasis von einfacher Icterusleber und dem multiloculären Echinococcus. Bei letzterer Erkrankung ist die Leber gross und hart anzufühlen. Icterus und Milztumor sind wie bei der hypertrophischen Cirrhose fast immer vorhanden. Dagegen zeigt die Leberoberfläche harte, kugelige Tumoren, welche im weiteren Verlauf weich werden können und ist die Betastung der Leber empfindlich."

Dass selbst sehr guten Kennern der Krankheit, welche in einem specifischen Verbreitungsbezirk des Parasiten ärztlich wirken nach diesen Richtungen hin Irrthümer unterliefen, erhellt aus einer Mittheilung des Medicinalrathes Huber in Memmingen (bayer. Schwaben) „Ueber die Verbreitung der Cestoden, besonders der Tänien im bayerischen Schwaben. Aerztliches Intelligenzblatt 1879. Nr. 27.

Derselbe behandelte einen 36jährigen Mann von 1874 bis 1876 wegen eines mit leichtem Icterus verbundenen Lebertumors. Anfangs reichte die Leber bis fast zum Darmbeinkamm. Da der Verlauf ein schleppender war, machte die Diagnose Schwierigkeiten, endlich entschloss sich Huber für Echinococcus multilocularis. Die Milzdämpfung war sehr bedeutend (9 cm Breite, 12 cm Länge), die Leber aber zeigte sich von Jahr zu Jahr kleiner, war aber stets deutlich unter dem Rippenbogen zu fühlen. Durchfälle waren nicht selten. Später blutige Stühle, Ascites, Anasarca. Icterus später nur schwach, so dass bisweilen der Harn frei von Gallenpigment war. Huber glaubt, dass man hier den nur geringen Icterus und die allmähliche Abnahme des Lebertumors differential-diagnostisch für Cirrhosis hypertrophica und gegen Echinococcus multilocularis verwerthen kann. Auch war der enorme Milztumor besser mit Cirrhose als mit anderen Zuständen zu vereinen. Patient starb im September 1877. Die Section ergab eine cirrhotische Leber, deren Gewebe fast ganz aus schwieligem Bindegewebe bestand, welches die zu stecknadelkopfgrossen Inselchen geschrumpften Läppchen überall umfasste. Die Höhe und Breite der Leber betrug je 25 cm. — Einen anderen Fall führt Huber an, der zeigt, wie schwer unter Umständen die Unterscheidung zwischen

Leberkrebs und Echinococcus multilocularis sein kann. Eine 48jährige Handwerkersfrau leidet seit 14 Monaten an Icterus viridis. Die Leber reicht nach unten und gegen die Mittellinie hin bis zum Nabel. Der Tumor ist hart, ein Wachsthum ist in den letzten 6 Monaten nicht zu bemerken. Die Milzdämpfung ist sehr deutlich vergrössert. „Ich glaube," sagt Huber, „dass Niemand, der mit der Symptomatologie der fraglichen Parasitenform vertraut ist, hier wesentliche Bedenken gegen die Diagnose: „Echinococcus multilocularis" hätte haben können. Und doch war diese Diagnose falsch. Es fand sich ein stromareicher harter Krebs der unteren Leberfläche und der Pforte, die Milz war sehr deutlich um das Doppelte vergrössert. Das Neoplasma hatte die portalen Gallenwege unwegsam gemacht und existirte in der Leber isolirt; kleinere Knoten im Lebergewebe fanden sich nicht. Professor Zenker erklärte den Fall für ein seltenes Vorkommniss.

Beide Formen des Parasiten sowohl als des cirrhotischen Processes werden zum Theil in dem Artikel Lebercirrhose von Hilbert in der Bibliothek der gesammten medicinischen Wissenschaft, herausgegeben von Drasche (80. Lief. 1895, Int. Med. II. Bd. 11. H.) verwechselt, oder besser gesagt zusammen geworfen, wenn darüber S. 500 folgendermaassen berichtet wird: „Der in Süddeutschland häufig vorkommende Leberechinococcus soll nach Liebermeister gleichfalls zu Verwechselungen Anlass geben können. Für denselben würde eine ungleichmässige Vergrösserung der Leber sprechen, welche andauernd zunimmt, für Lebercirrhose allmähliche Abnahme des Leberumfanges, Auftreten von Ascites, sowie ev. die Aetiologie."

Liebermeister (Vorlesungen über specielle Pathologie und Therapie. 1894. V. Bd. Krankheiten der Unterleibsorgane) widmet dieser unserer Frage besondere Aufmerksamkeit. Anlässlich der Unterscheidung des Echinococcus multilocularis in 3 Formen, der portalen, biliären und lymphatischen (welche vielleicht allzu „schematisirende" Eintheilung sich für die Symptomatologie und Analyse des oft sehr complicirten Krankheitsbildes als recht zweckmässig erweist), bespricht Liebermeister bei der hier in Frage kommenden biliären, die Unterschiede gegenüber der biliären hypertrophischen Lebercirrhose. Wir wollen also diese Ausführungen wiedergeben (S. 271): „Bei der biliären Form (des Echinococcus multilocularis) kommt für die Differentialdiagnose hauptsächlich in Betracht die biliäre Form der Cirrhose, bei der die Leberanschwellung ebenso bedeutend sein kann und bei der die Gallenstauung nicht selten ebenfalls eine totale ist. Man wird multiloculären Echinococcus annehmen, wenn der Krankheitsfall in dessen Verbreitungsbezirk vorkommt, wenn die Milzanschwellung nur einen mässigen Grad erreicht, wenn die gewöhnliche Aetiologie der Cirrhose fehlt, wenn Ascites auf die Dauer ausbleibt und namentlich dann, wenn bei längerer Beobachtung die Lebervergrösserung keine Abnahme, sondern eine langsame aber stetige Zunahme erkennen lässt. Bei der portalen Form würde u. A. die portale Form der Cirrhose zu berücksichtigen sein. Es gehört aber die portale hypertrophische Form der Cirrhose zu den Seltenheiten." In ähnlicher

Weise lässt sich der genannte Autor beim Capitel über die biliäre Form der Cirrhose aus (S. 226). „Sehr schwierig kann die Unterscheidung von dem multiloculären Echinococcus sein, der in Süddeutschland häufig genug vorkommt, um bei der Differentialdiagnose ernsthaft in Betracht zu kommen. Bei dem multiloculären Echinococcus ist die biliäre Form mit vorherrschendem Icterus die häufigere. Für biliäre Cirrhose würde es sprechen, wenn im weiteren Verlauf zu dem Icterus auch noch Ascites hinzukommt, wenn die Milzvergrösserung einen besonders hohen Grad erreicht, wenn die Leber bei längerer Beobachtung nicht eine stetige Vergrösserung, sondern eher eine Abnahme der Grösse zeigt und wenn eine ausreichende Aetiologie vorhanden ist."

Mangold streift in seiner Dissertation (Tübingen 1892) einige Male die aufgeworfene Frage bei seinem Falle, wenn es einmal heisst „höchstens die biliäre Form der Lebercirrhose könnte ausserdem in Betracht kommen"; dann wieder „ferner kommen in Betracht die biliäre Form der Lebercirrhose, doch ist sie nicht gerade wahrscheinlich." — (NB. bezieht sich auf die Besprechung seines speciellen Falles.) Weiters: „Auch die biliäre Form der Lebercirrhose ist in ihren späteren Stadien, wenn sie in Schrumpfung übergeht, vom multiloculären Echinococcus leicht zu unterscheiden. Tritt diese Schrumpfung aber nicht ein und ist der Icterus ein gleichmässig starker, so ist unter solchen Umständen eine sichere Diagnose kaum möglich."

Aus Vierordt's Casuistik und unserer Zusammenstellung der Casuistik seit 1886 ist ersichtlich, dass bei vorliegender parasitärer Leberaffection am häufigsten die Verwechslung mit hypertrophischer Cirrhose und dann mit Primärcarcinom gemacht wurde.

Wie die biliäre und hypertrophische Cirrhose, so kann auch der Primärkrebs des Organs zu Täuschungen Veranlassung geben und hier ist es gerade die übrigens sehr seltene „infiltrirte Form" (welche mitunter mit cirrhotischen Erscheinungen einhergeht), bei der auch schwerer Icterus und manchmal und zwar u. E. auf die cirrhotischen Processe zurückzuführende Milzschwellung besteht, die der correspondirenden Erscheinungsform des Parasiten am meisten ähnelt (s. Posselt, Die physikalischen Verhältnisse der Leber und Milz etc. Dieses Archiv Bd. 62).

In Bezug auf das Primärcarcinom der Leber überhaupt, legte schon Prougeansky (Züricher Dissertation 1873) nach Biermer's Vorrägen, ferner Heller (Schmarotzer der Leber in Ziemssen's Handbuch. VIII. Bd. 1878) Gewicht auf den langsameren Verlauf und das langsamere Wachsthum, das späte Eintreten von Ernährungsstörungen und das Vorhandensein der Milzschwellung beim Echinococcus multilocularis. (Bezüglich des Alters (siehe dieses) bedarf jedoch die Ansicht Heller's einer Correctur.) Ueber die gleichen Punkte trafen wir ausführliche Erörterungen in Vierordt's Monographie 1886 und von demselben Autor im 28. Heft der Berliner Klinik 1890. Bei Aufrecht

und Friedeberg (Eulenburg's Realencyclopädie, 3. Aufl. XIII. Bd. 1897. S. 369) findet sich bei der Differentialdiagnose des Leberkrebses folgende Bemerkung: „Weit schwieriger (als die Differentialdiagnose gegenüber dem hydatidischen Echinococcus) ist in manchen Fällen die Unterscheidung vom Echinococcus multilocularis. Unterstützt nicht der Befund von Echinococcen in anderen Organen die Diagnose, dann bieten die lange Dauer der Krankheit, die langsam eintretende Kachexie und die fast nie fehlende Milzschwellung immerhin gewisse Anhaltspunkte." v. Leube sagt in seiner Speciellen Diagnose innerer Krankheiten, 5. Aufl. I. Bd. S. 212. (1898): „Besonders schwierig ist die Unterscheidung des Leberkrebses von Echinococcus multilocularis und den sonstigen in der Leber sich findenden Neoplasmen. Dass die Vergrösserung der Leber mit gewöhnlich harten [1]) Protuberanzen an der Oberfläche, wie sie beim Echinococcus multilocularis sich finden, zu Verwechslungen Anlass gibt, liegt auf der Hand. Doch spricht die lange, über mehrere Jahre sich hinziehende Dauer des Leidens und der sehr langsam erfolgende Eintritt von Kachexie, vor Allem auch die fast immer hinzutretende (nur in $^1/_{10}$ der Fälle fehlende) Vergrösserung der Milz im Zweifelfall für multilocularen Echinococcus, während Icterus und Ascites bei beiden Leberaffectionen vorkommen, ersterer sehr gewöhnlich (nur in $^1/_5$ der Fälle fehlend) beim Echinococcus multilocularis." Crocq (Progr. méd. 1893. S. 189) lässt sich über die Symptomatologie des Echinococcus multilocularis und über die hier uns interessirenden differential-diagnostischen Punkte, ohne jedoch über Eigenbeobachtungen zu verfügen, in folgender Weise aus: „Die Symptomatologie der alveolären Lebercyste kann man eintheilen in drei Perioden.[2]) Die erste Periode ist latent. Kaum dass der Kranke irgend welche Verdauungsbeschwerden spürt, ein Gefühl von Schwere im rechten Hypochondrium und wenig Opression. Bald tritt Abmagerung ein, die Beschwerden verschlimmern sich und die zweite Periode beginnt. Die Bauchschmerzen treten mehr hervor und weisen verschiedene Anzeichen auf. Bald sind es stechende Schmerzen, Reissen verbreitet sich gegen die Schultern hin, bald ist es ein einfaches Gefühl von Spannung. Diese Schmerzen leiten sich von Entzündung des Lebergewebes ab und sind variabel. Der Icterus fehlt fast nie, er erscheint oft von Anfang an und wird bald stärker, um nicht mehr zu verschwinden. Das allgemeine Befinden verschlimmert sich von Tag zu Tag und der Kranke verfällt bald in einen schwer kachektischen Zustand, das ist die dritte Periode. Der Icterus ist sehr schwer, die Beine ödematös, der Körper ist abgemagert und man glaubt vor sich zu haben einen Fall von Lebercarcinom oder hypertrophischer Lebercirrhose. Vielfache Hämorrhagien treten auf, ebenso erscheint Diarrhoe und der Kranke wird schwächer und schwächer. Die Stuhlgänge sind farblos, die Urine dunkel gefärbt und manchmal erscheint Eiweiss. Die physikalische Untersuchung der Leber zeigt verschiedene Ergebnisse. Gewöhnlich erscheint das Organ

1) Die in der 4. Auflage (1894) angeführte Weichheit der Knoten ist hier corrigirt.

2) Diese Schematisirung ist bei Vergleich der Casuistik wohl nicht zu verallgemeinern.

an Grösse vermehrt. Die Consistenz ist bald gleichmässig und normal, was eintritt, wenn der Tumor an der hinteren Partie des rechten Lappens sitzt. Bald dagegen hart und fibrös. Man bemerkt in diesem Fall Knoten, die denen von Krebs gleich sind. Der Tumor sitzt dann mehr nach vorn und endlich ist er manchmal vollständig oberflächlich und man nimmt auch Fluctuation wahr." Von den weiteren Ausführungen Crocq's seien folgende gebracht: „Die Diagnose dieser Krankheit ist ausserordentlich schwierig. Wir haben in Wirklichkeit gesehen, dass die Hauptsymptome sind: gastrische Beschwerden, ein fortschreitender Icterus, Ascites, Milzschwellung, Erscheinungen, welche alle in keiner Weise pathognomonisch für alveoläre Echinococcuscysten sind, sie treten auf bei allen schweren Lebererkrankungen. Eine Erkrankung, welche am meisten dem Tumor der hinteren Partie gleicht, ist die hypertrophische Cirrhose. Leberhypertrophie, Icterus und Milzschwellung sind den beiden Krankheiten gemeinsam. Die einzigen Characteristica, welche in gewissen Fällen eine Differentialdiagnose dieser zwei Erkrankungen zulassen, sind: einestheils die Gleichmässigkeit der Hypertrophie und die fibröse Consistenz der Leber bei Cirrhose, dann auch, dass die alveolären Cysten, die sich im rechten Lappen entwickelt haben, den linken freilassen und andererseits ist der Ascites, welcher bei Echinococcen rasch, frühzeitig genug auftritt, im Gegensatz bei der Cirrhose später eintretend." „Der Leberkrebs steht auch sehr nahe, jedoch ist hier der Icterus ausnahmsweise, weiter ist die Milz der Krebskranken normal und endlich sind die Knoten und die Grösse des Organs vielmehr markirt, abgegrenzt als bei der alveolären Cyste. Die besten Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose sind gegeben in ihrem Verlauf und der Dauer. Die Entwicklung des Krebses geht rasch vor sich, die Dauer ist kurz. Der Verlauf der alveolären Cyste hingegen ist im Allgemeinen langsam, intermittirend, die Dauer beträgt mehrere Jahre." Crocq schliesst dieses Capitel, indem er schreibt: „Ces quelques lignes sur le diagnostic différentiel des kystes hydatiques alvéolaires montrent combien souvent ces productions doivent être confondues avec les diverses autres maladies du foie; aucun symptôme spécial ne permet d'affirmer sûrement la maladie."

Nach diesen allgemeinen differentialdiagnostischen Erörterungen treten wir unter Berücksichtigung der Literatur, ganz besonders jedoch an der Hand unserer Eigenbeobachtungen (s. dieses Archiv Bd. 59, 1897) an die Besprechung des klinischen Bildes, der Symptomatologie und der Diagnose im Speciellen heran.

Das befallene Organ, die Leber, erweist sich fast stets als vergrössert. Höchstens in den Fällen, wo der obsolete kleine Parasit als zufälliger Obductionsbefund angetroffen wurde, blieb eine merkliche Vergrösserung aus.

Gerade in jenen Fällen und in den Stadien, in welchen man zwar eine Lebervergrösserung nachweisen kann, ohne jedoch in Folge des Sitzes Tumoren, Höcker oder fluctuirende Stellen zu finden,

muss jeder Anhaltspunkt für das Auseinanderkennen der Leberaffectionen willkommen sein.

Wir können uns in Bezug auf das Organ selbst kurz fassen da Vierordt bereits ausführlich darüber sich auslässt. Bei Inspection findet man nicht selten die Lebergegend hervorgedrängt; in einem hohen Grade war das bei der excessiven Jauchehöhlenbildung in einem Falle unserer Beobachtung zu sehen. Die percussorischen Dämpfungsfiguren lassen an und für sich nichts, die einzelne Affection auszeichnendes erkennen, nur in dem Verhalten der oberen Begrenzungslinie lässt sich ein gewisses Unterscheidungsmerkmal finden, indem beim Echinococcus multilocularis die obere Dämpfungslinie der Leber die Papillenhöhe kaum erreicht, oder gar überschreitet, während die sehr häufig nach oben convexe Dämpfungslinie beim Carcinom das Niveau der Brustwarze mitunter weit überragt.

Eine vollständig glatte Oberfläche wird eher beim Echinococcus multilocularis angetroffen, bei der hypertrophischen Cirrhose stellt sich mit der Zeit doch eher eine kleinkörnige Beschaffenheit der Oberfläche ein. Der buckelige Zustand der Leber ist, wie auch Dematteis hervorhebt, nicht immer maassgebend, im Gegentheil dürfte durch denselben für den Kliniker eher Carcinom-Verdacht erwachsen.

Die Consistenz der Geschwulst ist, wie wir uns wiederholt überzeugen konnten und wie aus den meisten Berichten hervorgeht. in der Regel eine bedeutende; es wird gesprochen von holzhart, knorpelartig, steinhart, sehr derb u. s. w. Dieser auffallenden Härte muss eine wohl zu schätzende diagnostische Bedeutung eingeräumt werden.

Die Configuration der Tumoren käme in Bezug auf Unterscheidung von Carcinom und Lues (Krebsnabel, Gummata mit luetischen Einziehungen) in Betracht.

Sehr ausgesprochene weiche Fluctuation ist anderen Processen (Abscessen und Vereiterungen der verschiedensten Art, hydatidösen Echinococcen) viel eher zukommend.

Der Lieblingssitz der Echinococcus multilocularis-Geschwulst ist der rechte Leberlappen, was mitunter gewiss auch in Rechnung zu ziehen wäre. Alleiniges Befallensein des rechten Lappens scheint nach unserer Statistik [1]) mit 65 %, gegenüber kaum 10 % der Fälle

1) Siehe Posselt, Die geographische Verbreitung des Blasenwurmleidens. insbesondere des Alveolarechinococcus der Leber und dessen Casuistik seit 1886: und die Abhandlung über die pathol.-anatom. Verhältnisse bei demselben. (Beide im Druck begriffen.)

von alleinigem Vorkommen im linken Lappen auf. Das monolobäre Auftreten kommt gerade der Cirrhose gegenüber zur Verwerthung, Speciell muss dem Verhalten des Randes Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Der Leberrand ist bei der gewöhnlich bedeutenden Vergrösserung des Organs auch bei mehr fettleibigen Personen zu tasten. Recht zweckmässig erweist sich die palpatorische Untersuchung der Leber im lauwarmen Bade. Jedenfalls kommt man mit dieser eher zum Ziel als mit anderen Maassnahmen (z. B. Oeffnenlassen des Mundes, mässige Beugung der unteren Extremitäten im Hüftgelenk, Ablenkung der Aufmerksamkeit, wodurch die intendirte Entspannung der Bauchmuskulatur eintreten soll), welche allerdings in der Privatpraxis zumeist erstgenannte Untersuchungsmethode ersetzen müssen.

Ein harter scharfer unterer Rand wird in 16 Fällen besonders hervorgehoben, denen nur 5 in der Literatur gegenüberstehen, bei welchen ein verdickter, plumper Rand angetroffen wurde.

Dematteis sagt „der untere Rand der Leber ist scharf, wenn auch Friedreich das Gegentheil behauptet". Vierordt (Berliner Klinik) ist der Ansicht, dass beim Echinococcus multilocularis eher als beim Krebs ein glatter, scharfer und harter Rand vorkommt.

Unseres Erachtens kommt es beim Verhalten des Randes hauptsächlich darauf an, wo der Sitz der Bildung, wie die Reaction des Lebergewebes, wie rasch das Wachsthum ist, so dass man ein allgemein giltiges Verhalten nicht feststellen kann. Ein hochgradig zugeschärfter Rand dürfte bei der Echinococcus multilocularis-Leber ebenso selten sein, wie ein auffällig verdickter plumper Rand.

Einkerbungen und Einziehungen des Randes, die bei der syphilitischen Leber kaum vermisst werden, sind bei der vielkammerigen Blasenwurmgeschwulst eine enorme Seltenheit; es berichten nur Löwenstein und Thaler über je 1 Fall.

Im weiteren Verlauf der Krankheit, wenn es zur Bildung von Höckern und Tumoren an der Oberfläche des Organs kommt, ist, wie auch Vierordt (l. c.) hervorhebt, ein „Freibleiben" des Randes von Protuberanzen und Knollen beim Echinococcus multilocularis die Regel, im Gegensatz zum Carcinom, bei welchem mit Vorliebe auch der Rand befallen erscheint (s. Leichtenstern, Klinik des Leberkrebses, Ziemssen's Handbuch, ferner Dematteis S. 62). Ich konnte in der gesammten Literatur, einschliesslich der Beschreibung von Museumspräparaten und unter den privaten Mittheilungen nur 8 Beobachtungen über Befallensein des Randes finden. Dabei war diese Localisation mitunter höchst unbedeutend. Unter diesem

Gesichtspunkt verdient der exceptionelle Fall (XIII) unserer Casuistik besondere Beobachtung, der unter den 8 miteinbegriffen ist. Ziffernmässig ausgedrückt wird die Seltenheit dieses Vorkommens dadurch, dass unter den gesammten hier in Betracht kommenden Beobachtungen sonach nur 8 Fälle (5,2 %) ein derartiges Verhalten zeigen.

Wenn bei Lebergeschwülsten einmal Prominenzen, kugelige Höcker u. dgl. die Oberfläche vordrängen, tritt, besonders falls sich Erweichung oder Fluctuation hinzugesellt, die Probepunction, oder chirurgisch richtiger, die Probeincision in ihr Recht.

Meist ist die Percussion über dem vom Parasiten befallenen Organ nicht oder nur sehr wenig schmerzhaft, im Gegensatz zum Carcinom, bei dem mit Recht auf die Schmerzhaftigkeit bei der Percussion, vorzüglich über dem rechten Rippenbogen, hingewiesen wird.

Ebenso selten ist beim Echinococcus multilocularis höhergradige Druckempfindlichkeit der Leber oder der Geschwulst, der gegentheilige Befund deutet wohl stets auf Complicationen (peritonitische Erscheinungen, Adhäsionen u. dgl.) hin.

Insbesondere wird Empfindlichkeit und Schmerz bei der Palpation vermisst, wenn die parasitäre Bildung nicht an die Oberfläche reicht.

Spontane Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit brauchen durchaus nicht immer Hand in Hand zu gehen. Erstere zeigt bei der parasitären Affection verschiedenstes Verhalten. Immerhin darf man sagen, dass im Durchschnitt noch eher beim Echinococcus multilocularis eine gewisse Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit der Leber angetroffen werden kann als bei vorgeschrittenen Fällen von hypertrophischer Cirrhose, bei welcher die manchmal bestehende Unterempfindlichkeit vielleicht auf chronischen Alkoholmissbrauch zurückzuführen ist.

Schon Heller (Schmarotzer der Leber, Ziemssen's Handbuch 1878) legt Gewicht auf das „Fehlen der Schmerzhaftigkeit bei Amyloidleber und hypertrophischer Cirrhose gegenüber dem Echinococcus multilocularis, bei dem sie häufig vorhanden sei."

Recht selten begegnet man bei der Aveolarechinococcengeschwulst intra vitam einer Vergrösserung der Gallenblase.

Diesem „Mangel einer vergrösserten Gallenblase", dem Ott (Berlin. klin. Wochenschr. 1867) eine grosse Bedeutung vindicirt, möchten wir jedoch in Uebereinstimmung mit Vierordt keine derartige diagnostische Dignität beilegen. Allerdings wird ja beim Carcinom im Grossen und Ganzen eher ein Gallenblasentumor ange-

troffen, die darauf abzielenden Untersuchungen können jedoch durch mannigfache Umstände derart erschwert werden, dass ein Urtheil unmöglich wird. Einerseits kann durch Verzerrung der hydropischen Gallenblase oder Ueberlagerung von Seite der geschwellten Leber oder der Därme eine ausgedehnte Gallenblase der Untersuchung unzugänglich werden, andererseits können fluctuirende Tumoren einen Hydrops cystidis felleae vortäuschen.

Das von Niemeyer und Ott als fast regelmässiges Symptom der Alveolarechinococcengeschwulst der Leber angegebene Oedem der Hautdecken in der Lebergegend traf weder in den Fällen eigener Beobachtung zu, noch wird desselben sonst in der Literatur besonderer Erwähnung gethan. Selbst bei den in eitrigem Zerfall, ja in Verjauchung begriffenen Tumoren vermissten wir es. Dasselbe wäre vielleicht in Analogie mit dem über Empyemen des Thorax vorkommenden collateral-entzündlichen Oedem zu setzen.

Das Ausbleiben desselben bei vorliegender Bildung kann am ehesten auf die stärkere Bindegewebsentwicklung in den Tumoren und den meist centralen Sitz in der Leber zurückgeführt werden.

Wie aus den Krankengeschichten ersichtlich, wurde die Prüfung des Litten'schen Zwerchfellphänomens bei den Kranken unserer Beobachtung nicht verabsäumt.

Es ist nicht zu zweifeln, dass in demselben sowie in dem „Leberschatten" Pichler's (Ueber Sichtbarkeit des unteren Leberrandes, den „Leberschatten" Ctrbl. f. inn. Medic. 1898 Nr. 36) gut zu verwerthende diagnostische Mitbehelfe bei Lebertumoren gegeben sind.

In der Zukunft dürfte möglicher Weise auch die „Durchleuchtung der Leber mit Röntgenstrahlen", insbesondere bei „verkalkten" vielkammerigen Echinococcengeschwülsten für die Diagnose zu verwerthen sein. Ein brauchbares Ergebniss dieser Untersuchungsmethode kann allerdings nur dann erwartet werden, wenn die Geschwulstbildung unter dem Niveau des Rippenbogens, mehr in den unteren Partien des vergrösserten Organs vor sich gegangen ist.

In einem Fall unserer Casuistik, bei dem auch intra vitam die exacte Diagnose auf Alveolarechinococcus des rechten Leberlappens mit compensatorischer Hypertrophie des Organs gestellt wurde (siehe Posselt, Der Echinococcus multilocularis in Tirol, Fall XVII S. 55) konnte bei der Durchleuchtung und photographischen Aufnahme mittelst Röntgenstrahlen kein verwerthbares Resultat erzielt werden.

In neuester Zeit wurden in dieser Hinsicht auch beim Echinococcus hydatidosus Versuche gemacht: Lindner (freie Vereinigung der Chirurgen Berlins. Sitz. 14. Februar 1898. Vereinsbeilage Nr. 36 der Deutschen medic. Wochenschr. 1898. S. 265) berichtet in Vertretung Dr. Schwarz über einen Fall von Leberechinococcus bei einem Mann in den 60er Jahren, bei dem Häute und Blasen mit dem Urin abgingen. Die von Grunmach vorgenommene Röntgenaufnahme zeigt einen Tumor der Leber, der sich ganz nach links bis zur Milz hinüber erstreckt. Der Tumor wurde auch blossgelegt und aus demselben mit grossen Jauchemassen enorme Mengen von Echinococcusblasen entleert. „Es dürfte wohl der erste Fall sein," meint Lindner, „in dem es gelungen ist, die Diagnose eines Echinococcus und seiner Heilung auf dem Wege des Röntgenverfahrens zu stellen." Posner stellte in der Berliner medicinischen Gesellschaft (Sitzung vom 16. Februar 1898) einen Kranken mit Echinococcus der Leber vor, der in das Nierenbecken durchgebrochen war und zeigte Röntgenaufnahmen vor und nach der Operation (Berliner klin. Wochenschr. 1898 Nr. 9 S. 205). Eine weitere Notiz konnte ich in allerjüngster Zeit vorfinden. In der Berliner medicinischen Gesellschaft (Sitzung vom 15. März 1899) demonstrirte Zadeck[1]) einen Mann mit Lungenechinococcus. Der physikalische Befund ist äusserst gering, insbesondere keine Cavernensymptome. Deshalb liess Vortragender den Kranken mit Röntgenstrahlen durchleuchten. Dabei fand sich ein rundlicher Schatten von Apfelgrösse im rechten Unterlappen, der durch einen Strang mit dem Zwerchfell verbunden erscheint. Diesen Befund deutet Vortragender so, dass ein Leberechinococcus in die Lunge durchgebrochen sei, wenngleich die Leber keine Abnormitäten erkennen lässt. Auch in der linken Lunge ist ein etwa pflaumengrosser Schatten vorhanden, der höchst wahrscheinlich einem weiteren Heerd entspricht.

Die allerhäufigste klinische Erscheinung, welche durch die Invasion des Leberparasiten hervorgerufen wird, ist die Gelbsucht und zwar in der Regel eine hochgradige, ein richtiger Icterus melas. Derselbe verdankt seine Entstehung in erster Linie der Compression welche die Gallengänge durch die wuchernde Parasitenansiedlung erleiden, dann aber auch dem Vordringen der Neubildung in den Gallengängen selbst. Nicht selten ist die Gelbsucht der alleinige Grund, weswegen die Kranken ärztlichen Rath holen.

Gewöhnlich stellt sich stärkerer Icterus erst beim Bestehen anderweitiger Erscheinungen, mitunter jedoch schon sehr früh ein und lässt eine ständige Zunahme erkennen; die Intensität erreicht speciell beim Echinococcus multilocularis die allerhöchsten Grade. — Leute aus den Gebieten Tirols, in denen der Parasit eingenistet ist, bezeichneten wiederholt auf mein diesbezügliches Befragen die Kranken in sehr zutreffender Weise als „schwarzsüchtig" und die

1) Siehe Levy-Dorn und Zadek, Zur Untersuchung mit Röntgenstrahlen bei Lungenechinococcus. Berlin. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 20.

Krankheit als „schwarze Gelbsucht". Derselben Bezeichnung bedient sich, wie aus den Berichten Huber's hervorgeht, die Bevölkerung um Memmingen. Ferner zeichnet sich der Icterus durch seine Constanz aus, so dass beim vielfächerigen Blasenwurm der Leber gleichbleibender hochgradiger Icterus sehr auffällig erscheint, im Gegensatz zur hypertrophischen Cirrhose, bei der zumeist ein sehr beträchtliches Schwanken in der Intensität unverkennbar ist, ja zeitenweis ein vollständiges Schwinden eintreten kann, wie wir uns selbst in 3 Fällen überzeugen konnten.

Verfasser vermag Leo (Diagnostik der Krankheiten der Bauchorgane, 2. Aufl., 1895) nicht beizustimmen, wenn dieser gelegentlich der Besprechung der hypertrophischen Lebercirrhose S. 192 sagt „bei der Untersuchung fällt sofort der constante und meist hochgradige Icterus auf".

Völlig erschöpfende und verlässliche Daten über die Häufigkeit des Icterus beim Echinococcus multilocularis sind nicht zu erbringen, weil insbesondere in der früheren Literatur die Angaben der intra vitam bestandenen Verhältnisse und der Sectionsprotocolle manchmal unvollständig gemacht wurden, ferner mitunter nicht vollständig referirt wird. Bei 42 Fällen der Vierordt'schen Statistik ist derselbe direct erwähnt, darunter nur 5 mal in der Intensität wechselnd. Wir konnten weitere 43 mit Icterus einhergehende Fälle anreihen, bei welchen blos 3 der Stärke nach deutlich intermittirend, 3 geringen Grades und 3, bei denen der Icterus wieder vollständig schwand, vorfindlich waren. Man kann im Allgemeinen sagen, dass etwa $^4/_5$ aller Fälle mit einem ausgeprägten Icterus verlaufen.

Die Dauer des Icterus ist eine verschiedene; die mittlere dürfte auf $1^1/_2$—$2^1/_2$ Jahre angeschlagen werden können. Die mitunter enorm lange Dauer von mehreren, selbst bis zu 6 Jahren ist für diese Leberaffection von hervorragender Bedeutung. Die Möglichkeit so langen Bestehens der Gelbsucht ist auf den späten Eintritt cholämischer Erscheinungen zurückzuführen; meines Erachtens dürfte hiefür im Gegensatz zu allen anderen Icterus bewirkenden Leberaffectionen das Ausbleiben schwerer Schädigung der Leberzellen selbst maassgebend sein, zudem auch die vicariirende Hypertrophie des Organs.

Bei sämmtlichen sonstigen Leberprocessen wird das Organ in seinem Parenchym in toto alterirt, und eben die im Blut kreisenden Stoffwechselproducte der massenhaft zerfallenen Leberzellen tragen das Ihre bei zum Eintritt von Autointoxicationserscheinungen. Am augenfälligsten sehen wir diese bei der acuten gelben Leberatrophie.

Das Verhalten des Icterus gravis und die Beziehung zur Cholämie ermangeln somit nicht eines theoretischen, allgemein pathologischen Interesses.

Es spricht die Möglichkeit dieser ungemein langen Dauer höchstgradigen Icterus ohne Eintritt schwerer cholämischer Erscheinungen beim Echinococcus multilocularis dafür, dass die Cholämie nicht so sehr eine Folge der Gallenresorption als vielmehr bedingt ist durch Functionsausfall der Leberzellen und Zugrundegehen solcher.

Beim Echinococcus multilocularis kann das Leben trotz allerschwerstem Icterus mit Gallenresorption so lange und mit relativ geringen Störungen des Allgemeinbefindens erhalten bleiben, weil die Parenchymzellen als solche in ihrer Function nicht oder nur zum allergeringsten Theil gestört sind, also die innere Secretion fast unbehindert von statten gehen kann.

Der rein mechanische Ausfall an Substanz durch Druck und Verdrängung von Seite des Parasiten, der, wie auch anderwärts erwähnt wird, dadurch einem langsam wirkenden Experimente gleicht, wird durch compensatorische Hypertrophie, wie bei den pathologisch-anatomischen Verhältnissen noch ausführlich besprochen werden wird, reichlich gedeckt.

In solcher Hinsicht, dem vorherrschend localen Character nach, unterscheidet sich der Alveolarechinococcus auch wesentlich von malignen Neoplasmen aller Art, die neben dem Ausfall von Gewebe und den sonstigen mechanischen Störungen, ihrer Natur entsprechend, schwere Schädigungen des Gesammthaushaltes des Organismus herbeiführen (vergl. hierüber das beim Allgemeinzustand, Körpergewicht und den Harnbefunden Gesagte).

Für den Ascites gilt bezüglich der Feststellung der Häufigkeit das Gleiche wie für den Icterus.

Vierordt fand im Ganzen 23 mal das Vorkommen von Ascites verzeichnet; seitdem konnte ich dasselbe nur 10 mal intra vitam und 3 mal als terminale Erscheinung antreffen.

Es stehen somit 85 mit deutlichem Icterus, nur 33 mit ausgeprägtem Ascites verlaufene Fälle gegenüber; ersterer tritt mithin $2^1/_2$ mal so oft auf als letzterer.

Der diagnostischen Dignität nach dürfte den einzelnen Symptomen an und für sich nicht so grosse Bedeutung beigelegt werden können, als vielmehr der „Combination und zeitlichen Aufeinanderfolge", sodass sich etwa Folgendes sagen lässt:

Schwerer Icterus mit Milzschwellung (s. d.) spricht für Echino-

coccus multilocularis. Ascites mit Milzschwellung kommt demselben weniger zu. Fehlen von Icterus, Vorhandensein von Ascites und Ausbleiben der Milzschwellung spricht gegen Echinococcus multilocularis und ist dem Primärkrebs eigen.

Es möge ferner in Kürze hingewiesen werden auf die bei 6 Fällen unserer Eigenbeobachtungen zu Tage getretenen Neigung zu Schweissen. Auch ohne körperliche Bewegung oder irgend welche Muskelanstrengung, ohne Einnahme warmer Getränke, bei Fieberlosigkeit, selbst während der fast ständig eher subnormalen Körpertemperatur und bei niedriger Aussentemperatur stellten sich von Zeit zu Zeit Schweissausbrüche ein.[1]) Dieselben waren durchaus nicht als Collapsschweisse zu betrachten.

Eine derartige Neigung zu profusen Schweissausbrüchen fand ich in der Literatur mehrmals erwähnt, ohne dass die Autoren überhaupt Gewicht in diagnostischer Hinsicht darauf legten. Es trat genannte Erscheinung in einem Falle Griesinger's (1860) auf, wo trotz niederen Temperaturen wiederholt beträchtliches Schwitzen statt hatte. Ferner in je einem Falle von Kränzle 1880, Buhl 1881, Mangold 1892, Komarow 1894.

Die Schweissausbrüche könnten möglicher Weise wie auch die noch abzuhandelnden Heisshungerattaquen reflectorischen Ursprungs sein.

Bekannt sind ja die bei Darmschmarotzern auftretenden als Reflexerscheinungen gedeuteten ähnlichen Vorkommnisse, wie Salivation, Heisshunger, Parästhesien, Kriebeln in der Nase, mitunter auch Schweisse. Allerdings erscheint der hier gesetzte Reiz mehr in die Augen fallend; immerhin könnte aber auch in unserem Falle die parasitäre Invasion und das Anwachsen des Parasiten eine ähnliche Ursache für das Auftreten solcher als Reflexerscheinungen gedeuteten Symptome abgeben.

Mehr hat jedoch die Annahme für sich, dass es sich hiebei um Bildung und Resorption eigenartiger Stoffwechselproducte des Parasiten handle, wodurch derartige Erscheinungen hervorgerufen werden. Es könnte da per analogiam mit dem hydatidösen Echinococcus auf eine Ptomainwirkung recurrirt werden.

Unsere Beobachtungen sprechen für die Annahme Peiper's (Ueber den Giftgehalt thierischer Parasiten. Vortrag im medic. Verein Greifswald, 1. Mai 1897), welcher die mehr oder minder

1) Beim gewöhnlichen, hydatidösen Echinoc. fand ich einen Fall von Pantoloni Instit. internat. de bibliogr. médic. Paris 1895, bei welchem sich besonders heftige Ausbrüche profusen Schweisses einstellten.

schweren, insbesondere nervösen Erscheinungen, die gelegentlich bei Parasitenträgern beobachtet werden, nicht als Reflexerscheinungen sondern als Wirkung der von den Parasiten producirten und zur Resorption gelangten Giftstoffe auffassen will.

Subjectives Hitzegefühl ohne Fieber und Schweisse von aura-artigem, aufsteigendem Character befiel anfallsweise drei Kranke unserer Beobachtung.

Das Verhalten der Fäces beansprucht ohne Zweifel beim Echinococcus multilocularis eine besondere Beachtung.

Im Beginne und während der ersten Zeit der Erkrankung zeigt sich eher angehaltener Stuhlgang, der gewöhnlich einen unregelmässigen, von öfteren Diarrhöen unterbrochenem weicht. Manchmal dauert jedoch die starke Obstipation während der ganzen Erkrankung an.

Im weiteren Verlauf treten öfters, sowie überhaupt Blutungen, (s. d.) auch blutige Stühle auf.

Gegen Ende häufen sich für gewöhnlich die Diarrhöen; nicht selten wird durch die in der letzten Lebenszeit sich einstellenden profusen, colliquativen und blutigen Diarrhöen der Kräfteverfall sehr rasch beschleunigt.

Was die Färbung der Fäces anlangt, so muss ganz besonders betont werden, dass die Stühle bei den mit Icterus einhergehenden Fällen von Echinococcus multilocularis stets entfärbt, lehmartig, grau bis weissgrau angetroffen werden. Dieses Entfärbtsein stellt sich gewöhnlich auch dann schon ein, wenn der Icterus noch nicht besonders stark entwickelt ist und nimmt dann entsprechend dem immer schwerer werdenden Icterus zu. Treten Darmblutungen auf, so wechseln entfärbte Stühle mit schwarzen, pech- oder theerartigen Stühlen ab.

Gerade das constante Entfärbtsein der Stühle, wie es meist, und bei allen unsern mit Gelbsucht verbundenen Fällen von Echinococcus multilocularis ausnahmslos vorhanden war, wird mit Recht für die Differentialdiagnose gegenüber der hypertrophischen Form der Cirrhose verwerthet, bei welcher Erkrankung recht beträchtliche Schwankungen in Bezug auf acholische und nicht acholische, gefärbte Stühle, ja bei der allergrössten Mehrzahl derselben, wenn nicht immer, trotz starken Icterus gefärbte Stühle vorkommen.

Wir begegnen in der älteren und neueren Literatur wiederholt der Angabe, dass bei Fällen icterisch-hypertrophischer Lebercirrhose auch bei schwerer Gelbsucht normal gefärbte Fäces vorhanden waren; so finden wir diese Angabe insbesondere bei Hanot (in 26 darauf-

hin controllirten Beobachtungen 20 Mal) dann bei Goluboff, D'Espine, Ackermann, Kretz, Heinike, Aufrecht.

Vergl. auch Leo, l. c. S. 192: „Die Fäces (bei der hypertrophischen Cirrhose) sind meist normal gefärbt." Ferner Liebermeister l. c. S. 223: „Die gallige Färbung der Stuhlgänge bei der biliären Form der Lebercirrhose beweist, dass noch nicht alle Gallengänge verschlossen sind." Freyhan (Klin. Beiträge zur hypertrophischen Lebercirrhose Virchow's Archiv, Bd. 128) berichtet über vier Fälle, Alkoholisten betreffend, bei denen gleichzeitig mit intensivem Icterus „gefärbte Stühle bestanden (was differential-diagnostisch gegen Lebergeschwülste verwerthbar)." Rothmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 Nr. 50 S. 1107: „Der Icterus war sehr stark, doch waren die Fäces von normaler Farbe."

Fünf, an der Innsbrucker medicin. Klinik gemachte Beobachtungen können sich daran anschliessen, zwei darunter betrafen Brüder,[1]) ausgesprochene Potatoren.

Der erste, ein 37jähriger Dienstmann (26. Juni bis 2. Juli 1897 in Behandlung), zeigte in ausgesprochenem Maasse alle Erscheinungen der hypertrophischen Cirrhose. Sehr wechselnder Icterus und immer gefärbte Stühle. Die Necropsie erhärtete die klinische Diagnose. Der andere Bruder, ein 33jähriger Hausknecht, eingetreten 7. December 1898, zeigt selbst bei intensivem Icterus gefärbte Stühle.

Fürbringer (Discussion über chronische Leberentzündung. Verhandlungen des XI. Congresses für innere Medicin 1892, S. 121) sieht in dem intensiven Icterus stets mit gefärbten Stühlen ein viel zu wenig gewürdigtes Symptom der hypertrophischen Lebercirrhose.

In anschaulicher Weise illustrirt das Gesagte ein Befund, den ich in der Literatur antraf, von Schiess (Virchow's Archiv, Bd. XIII, 1858) mitgetheilt, nach welchem wechselnder Icterus mit verschiedenem Verhalten der Fäces, selbst Gefärbtsein bei starkem Icterus statthatte.

Bei der Necropsie fand sich neben dem Parasiten hochgradige Cirrhose des rechten Lappens.

Bei noch nicht weit vorgeschrittenen Fällen des Leberparasiten und in den Stadien eines langedauernden günstigen Kräfte- und Ernährungszustandes sind die Entleerungen, der reichlichen Nahrungsaufnahme entsprechend, copiös.

---

1) Nebenbei erwähnt, scheint mitunter hereditäre oder familiäre Disposition auch im Spiele zu sein, was u. A. die Mittheilung Boix (Note sur la maladie de Hanot ou cirrhose hypertroph. biliaire avec ictère chronique. Soc. de biol. 12. März 1898) illustrirt.

Es wäre an dieser Stelle auf die bereits schon von Friedreich (Virchow's Archiv 1865, 33. Bd., S. 48) betonte Möglichkeit des Nachweises von Blasenfragmenten etc. im Stuhl bei in den Darm perforirten Echinococcus multilocularis-Geschwülsten hinzuweisen.

Dabei ist jedoch zu bedenken, dass gerade bei dieser Form, im Gegensatz zum hydatidösen, Durchbrüche (s. d.) jeder Art zu den ausserordentlichen Seltenheiten gehören[1]), so dass man dieser Eventualität keinerlei praktisch diagnostische Bedeutung beilegen kann.

Nicht undenkbar wäre es übrigens bei einem derartigen Vorkommniss, dass in der Beschaffenheit (Form und Habitus) der event. vorfindlichen Haken ein differential-diagnostischer Fingerzeig gegeben erschiene. Leider sind jedoch häufig diese characteristischen Elemente durch secundäre Processe verändert, wodurch eine genaue Messung und Vergleichung unmöglich wird (s. übrigens: Probepunction).

Von entschieden grosser Bedeutung in diagnostischer Hinsicht erweist sich die systematische Körperwägung.

Während im Stadium der Zunahme des Volumens der Leber bei der hypertrophischen biliären Cirrhose häufig, beim Carcinom stets eine deutliche Abnahme und meist rasch fortschreitende Verminderung des Körpergewichtes ausser Frage ist, konnte im Gegentheil bei unseren Fällen von Echinococcus multilocularis in dieser Periode, vorausgesetzt, dass nicht durch anderweitige Störungen eine Consumption der Kräfte eintrat, ein Gleichbleiben, ja zumeist sogar eine recht beträchtliche Zunahme des Körpergewichtes festgestellt werden.

Nachstehende Zusammenstellung der Körpergewichtsbefunde soll dies illustriren.

Fall XIII. 4.—28. April: 52,5—55,6 kg, mithin im Verlauf von 14 Tagen eine Zunahme von über 3 kg.

Fall XIV. 21. October 54 kg, 8. November 55, 19. November 57, 21. November 58, 2. December 59, 19. December 61, 23. December 63 kg; also innerhalb eines Zeitraumes von 2 Monaten eine Zunahme um 9 kg.

Fall XVI. 2. Februar 57,5 kg, 20. Februar 61,8, 27. Februar 62, 5. März 63, 12. März 64,5 kg; es ergab sich demnach eine Gewichtssteigerung innerhalb 5 Wochen um 7 kg.

---

1) Hierüber in einer Mittheilung, die sich mit den pathol.-anatom. Verhältnissen befasst, Ausführlicheres.

Fall XVII. 10. Januar 69 kg, 16. Januar 68, 23. Januar 67, 30. Januar 68,5, 6. Februar 68, 13. Februar 69, 20. Februar 68 kg; es zeigte sich in diesem Falle ein ziemliches Constantbleiben des Gewichtes.

Auch im Falle Mangold (Tübinger Diss. 1892) wird eigens einer Körpergewichtszunahme Erwähnung gethan.

Bedingt ist diese Erscheinung zweifellos durch das recht häufig zu constatirende, langdauernde Fortbestehen einer guten, ja geradezu vortrefflichen Appetenz.

In der kaum gestörten Esslust können wir wiederum einen wohl zu verwerthenden diagnostischen Mitbehelf gegenüber der hypertrophischen Cirrhose erblicken. Bei dieser finden sich immer Störungen von Seiten des Magens (Appetitlosigkeit, Ekel vor Speisen, Uebelkeiten, Brechreiz, Erbrechen etc.), Stauungskatarrhe des Magens und Darmes meist in Folge des ätiologischen Momentes, des Alkoholmissbrauches. (Bei Fall VII u. C. ist eben der Appetitverlust durch den vorausgegangenen schweren abusus spirituosorum hinlänglich erklärbar.)

Der Mangel derartiger Erscheinungen beim Echinococcus multilocularis oder wenigstens der Umstand, dass solche völlig in den Hintergrund treten, muss umso auffälliger erscheinen, als das Bestehen eines so hochgradigen Icterus diese vollkommen gerechtfertigt erscheinen liesse. Fünf unserer Kranken hatten nicht einmal Ekel vor fetten Speisen, der doch in der Regel bei Icterus eintritt.

Nach unseren klinischen Erfahrungen kann ich den Ausführungen Dematteis (s. Lit. l. c.), welche er aus einem einzigen Fall ableitet, nicht beistimmen, wenn er (S. 46) generalisirend sagt: „Die Kranken klagen über Anorexie und Ekel vor fetten Speisen, die allgemeine Ernährung leidet und das Individuum wird melancholisch, hypochondrisch und bekommt allmählich eine facies abdominalis“ und wenn er von bedeutenden Verdauungsstörungen und schwerer Abmagerung spricht.

Wie aus unseren krankengeschichtlichen Aufzeichnungen, die in verhältnissmässig so kurzer Zeit eine reichliche Casuistik umfassen, hervorgeht, lassen die von Dematteis angeführten Erscheinungen, wenn sie überhaupt eintreten, recht lange auf sich warten. Ohne ausnahmslos verallgemeinern zu wollen, möchte ich den Satz aufstellen, dass eine langdauernde gute Appetenz und Hand in Hand mit ihr gehend ein verhältnissmässig kräftiger Ernährungszustand. in zweifelhaften Fällen sehr für Echinococcus multilocularis sprechen,

Wenn wir in der Literatur Umschau halten, so können wir zahl-

reiche Mittheilungen, die unsere Annahme bestärken, bringen; allerdings wurde von Seite der Autoren nicht der gebührende Nachdruck darauf gelegt.

Bei Luschka (Gallertkrebs der Leber, Virch. Arch. 1852, Bd. IV. welche Beobachtung eigentlich einen Echinococcus multilocularis betrifft) heisst es S. 401: „Wie in dem von Broers (Observationes anatom. pathol. Lugd. Batav. 1839) erzählten Fall, war auch hier (im Falle Luschka's) bei zunehmender Abmagerung längere Zeit fort ein starkes Nahrungsbedürfniss und Aufnahme vieler Speise auffallend." Bei Hagem, Bull. de la soc. anat. de Paris 1869. Nov. p. 503 heisst es: „Uebrigens gibt der Kranke an, den Appetit erst seit 10 Tagen verloren zu haben."

Unter Vierordt's gesammelter Casuistik war bei Fall 31 Bauer (1872) ein ausgezeichnet guter Appetit vorhanden, es heisst „schwer zu stillender Hunger", ferner bei einem Fall Prougeansky's (1873). Morin (1875) erwähnt mehrmals guten Appetit des Kranken.

Eine 19jährige Magd, Fall Bauer (1878), zeigte ein blühendes Aussehen. Der Kranke Birch-Hirschfeld's-Battmann's (1878) erfreute sich auch guten Appetites und Allgemeinbefindens.

Bei Durchsicht der Literatur aus neuerer Zeit und der uns zugekommenen Mittheilungen fand ich einen „sehr guten Appetit" der Kranken verzeichnet bei Brinsteiner (1884) und Reiniger (1890, 2. Fall: „Essen und Trinken schmeckte ihm stets"). Tschmarke (1891) sagt von seinem Manne, dass er einen guten Appetit besessen.

Ueber guten Appetit der Patienten wissen ferner zu berichten Vierordt (1886, 3. Fall), selbst Dematteis (s. o.) 1890 bei seiner Eigenbeobachtung, Hubrich (1892), Bernet (1893), Schwarz (1893), Kozin (1894), Pichler (1898). Ein Kranker Dr. v. Mandach's[1]) (Schaffhausen), weiterhin zwei Patienten Dr. Willes[1]) (Oberdorf, Algäu) erfreuten sich auch bester Appetenz. Wiederkehr derselben führen Schiess (1858) und Friedrich Jakob (1896) an. Ueber gutes Aussehen trotz Appetitlosigkeit berichtet Strathausen.

Der günstige Kräfte- und Ernährungszustand, den die Patienten im Gegensatz zu allen anderen, insbesondere mit Gelbsucht einhergehenden Lebererkrankungen darbieten, findet auch von Vierordt vollste Würdigung, indem dieser Autor (im 28. Heft der

1) Nach Privatmittheilungen.

Berliner Klinik, October 1890) speciell „die geringe Beeinträchtigung des gesammten Kräftezustandes“ betont.

„Eine eigentliche Kachexie tritt nicht ein, und die Erschöpfungszustände, die gegen das Ende des Lebens, oft genug im Anschluss an allerlei, zum rascheren Ausgang führende Complicationen (Diarrhöen, Blutungen) auftreten, haben nichts Besonderes an sich.“

Auch andere Autoren, wie v. Liebermeister und v. Leube, legen auf den Mangel oder den erst sehr späten Eintritt der Kachexie Gewicht, so dass die vereinzelte gegentheilige Angabe Dematteis widerlegt erscheint.

(Zusatz bei der Correctur.) Aus allerjüngster Zeit meldet Zinn (I.-Diss. Heidelberg 1899) einen Krankheitsfall mit vielleicht 7jähriger Dauer bei einem 28 Jahre alten Melker aus St. Gallen, bei dem trotz dieser langen Krankheitsdauer im Sectionsprotokoll verzeichnet ist: „Gut ernährter, wohlgebauter Körper von kräftiger Muskulatur.“

Latis und Fogliani (Tansini), (Gazz. med. Lombarda 1892. Nr. 229), konnten bei ihrer 25jährigen Kranken einen vorzüglichen Allgemeinzustand constatiren.

Wie aus unseren Krankengeschichten und den Angaben verschiedener Autoren ersichtlich ist, macht sich sehr häufig ein auffällig günstiges Allgemeinbefinden und Mangel schwererer subjectiver Störungen geltend.

Zu wiederholten Malen suchten solche Kranke einzig und allein ihrer gelben Gesichtsfarbe halber, oder wegen des Hautjuckens ärztlichen Rath. Bei Friedrich Jakob (I.-Diss. 1896) verliess der Kranke, auf Wunsch, bei subjectiv bestem Wohlsein die Klinik.

Aehnlich wie in unserer Casuistik und nach Berichten mehrerer Beobachter wird (z. B. von Hubrich) als einziges Unbehagen mancher Kranken ein Gefühl von Völle im rechten Hypochondrium und in der Magengegend angegeben; die Patientin Hubrich's wäre, wie sie selbst angibt, nicht zum Arzt gegangen, wenn sie nicht die gelbe Farbe ihrer Haut beängstigt hätte. Derselbe Autor hebt als eigenthümliche Erscheinung besonders hervor, dass die Kranke so lange arbeiten konnte, indem sie bis 4 Tage vor ihrem Tod ihre Haus- und Feldarbeiten verrichtete, ohne Beschwerden und ohne Schmerzen, obwohl bei der Necropsie eine mannsfaustgrosse Caverne angetroffen wurde.

Hierzu vergleiche auch 4 unserer Fälle und die plötzliche Verschlimmerung, der 2 Mal letaler Ausgang nach vorausgegangenem relativen Wohlbefinden folgte; ferner den wiederholt angegebenen latenten Verlauf und zufälligen Obductionsbefund.

Als klassisches Beispiel für das Gesagte kann wohl Casus VIII, mit der enormen Jauchehöhlenbildung in Folge des Leberparasiten in Erinnerung gebracht werden. Bei Predtetschenski (Med. Rundsch. russ. 1895, 10) wurde der Mann erst auf seine Krankheit aufmerksam, als der Abscess in die Lunge perforirt war.

Mehrmals fiel der Beginn subjectiver Störungen mit der Schwangerschaft oder dem Puerperium zusammen; einige Male brachten diese Zustände eine wesentliche Verschlimmerung im sonst nicht üblen Befinden. Inwiefern Traumen[1]) begünstigend auf den Ausbruch des Leidens einwirken, lassen wir dahingestellt sein, gleichwohl sei erwähnt, dass Terrillon, Kozin und Predtetschenski eigens früher erlittener Traumen, die ihre Kranken in der Lebergegend betroffen, gedenken. Eine Privatmittheilung Dr. Kalb's in Augsburg besagt, dass nach einem Trauma im zweiten Falle Löwenstein's (s. Lit.) Schmerzen in der rechten Seite und anschliessend die Krankheitserscheinungen auftraten. Eine wesentliche Verschlimmerung, höchstwahrscheinlich auch die (beim Alveolarechinococcus übrigens äusserst seltene) bei der Nekropsie zu constatirende Perforation und den baldigen Exitus bewirkte ein Trauma (Sturz auf die rechte Seite) bei dem obcitirten, jüngst von Zinn (l. c.) mitgetheilten Fall.

Einige Worte verdient auch die Nahrung und gewöhnliche Kost der Bevölkerung in dem Gebiet des Vorkommens. Auffällig ist es, dass speciell in den Gegenden des Pusterthales, in denen der Parasit einheimisch ist, die hauptsächlichste, um nicht zu sagen ausschliessliche Kost der bäuerlichen Landbevölkerung der sogenannten Plenten (Gericht aus schwarzem Haidemehl) ist, bei welchem der schlechte Nährwerth durch Zufuhr umso grösserer Quantitäten wett zu machen gesucht wird.

Betonen will ich ferner die bei 6 Fällen unserer Beobachtung (XIII—XVI, besonders bei XIV und XVI, dann bei XIX und XX) zu Tage getretenen „Anfälle von Heisshunger".

Der 53jährige L. C. und seine Angehörigen gaben an, dass derselbe während seiner Krankheit im Heimathsdorf St. Andrä bei Brixen, öfters von förmlicher Gier nach Speise ergriffen, 7—9 Plentenknödel rasch verzehrte. Wer die Grösse eines solchen Knödels kennt, kann sich einen Begriff von dieser Essleistung machen.

Auch während seiner Anwesenheit im Spital konnten wir uns, ebenso wie bei den anderen genannten Fällen, besonders auch bei Fall XVII, wiederholt von derartigen „Heisshungerattaquen" überzeugen. Auch Pichler (Ein Fall von Echinococcus multilocularis

1) Garnicht selten begegnet man in der Literatur beim hydatidösen Echinococcus vorausgegangenen Traumen: Corvisart, Leroux, Tillanus, Duvernoy, Danlos, Frerichs, Kirmisson, Demars, Gerulanos; s. übrigens Boncour, Des kystes hydatiques des membres. Paris 1878; Tavel, I.-Diss. Berlin 1880; Schwarz, Traumatisme et kyste hydatique, Arch. génér. de médec. 1884; ferner Cocq, Le Progrès Médical 1893. Nr. 31. S. 83; Müller, I.-Diss. Halle 1893.

aus Kärnten, Ztschr. f. Heilk. 1898) weiss hierüber zu berichten, indem er sagt (S. 453): „Der Kranke, welcher bis auf die letzten zwei Lebenswochen grosse Mengen von Nahrung aufnahm, ja einen förmlichen Heisshunger zeigte, nahm langsam, aber stetig an Körpergewicht ab"; und S. 456: „Eigenthümlich berührte auch der geradezu vorzügliche Appetit des Kranken, und liess uns auch dies an Echinococcus multilocularis denken, die Diagnose Krebs hingegen ablehnen."

Es bestätigt also auch dieser Autor die wiederholt in unseren krankengeschichtlichen Aufzeichnungen vermerkte und besonders betonte Erscheinung.[1])

Ich möchte diese mitunter anzutreffende gesteigerte Esslust und die Anfälle von Heisshunger bei Echinococcus multilocularis in Analogie setzen mit den gleichen Erscheinungen, die des öfteren bei „Bandwurmpatienten"[2]) auftreten. Es dürfte auch bei an Echinococcus multilocularis Erkrankten ähnlich wie bei Tänienbesitzern die anfallsweise sich einstellende Essgier möglicher Weise als eine Reflexerscheinung aufzufassen sein, während andere Symptome bei beiden Affectionen vielleicht eher als toxische Wirkungen resorbirter Ptomaïne angesprochen werden können (s. o.). Nur ganz ausnahmsweise wurden Patienten von Brechanfällen oder hartnäckigem Erbrechen gequält.

Einige Male stellten sich bei unseren Kranken Perioden recht wechselnden Appetites ein, ohne dass hierfür bestimmte Gründe vorlagen. Es wechselten Zeiten, wo die Appetenz sehr darniederlag mit besagten Anfällen von auffallend gesteigerter Esslust. Dagegen ist die schwere Schädigung der Appetenz, wie bei Carcinomkranken überhaupt, so auch beim Lebercarcinom, als regelmässiger Befund beachtenswerth. Die eingehende Beobachtung aller unserer Fälle lehrt, dass eine Neigung zu sehr schweren Magen-Darmkatarrhen,

1) Diese von uns ganz besonders betonten Heisshungeranfälle wurden auch in einem jüngsten Falle in Amerika, einen eingewanderten Deutschen aus Süddeutschland betreffend, beobachtet. Der Liebenswürdigkeit des Autors verdanke ich die Zusendung der Orginalarbeit. Horst Oertel, New Haven, Conn., A Contribution to the knowledge of the multilocular echinococcus cyst of the liver. Yale Medical Journal f. March 1899. Sep.-Abdr. S. 4: „The appetite was voracious and there was no distress after the meals."

2) So beobachtete ich vor Kurzem einen Patienten mit Taenia solium und multipler Cysticercose (Autoinfection) (Jackson'scher Epilepsie in Folge Gehirncysticerken), bei dem ganz besonders heftige Heisshungerattaquen bestanden; s. Posselt, Ein Beitrag zur Lehre von der multiplen Cysticercose. Wiener klin. Wochenschrift. 1899. Nr. 15.

wie sie nach den übereinstimmenden Angaben zahlreicher Autoren gerade auch der hypertrophischen Cirrhose zukommt, bei den in Rede stehenden parasitären Leberleiden vermisst wird.

Dematteis zieht auch (l. c. S. 61) die chronischen Entzündungen der Leber differentialdiagnostisch in Betracht und zwar die hypertrophische Cirrhose als die klinisch ähnlichste.

Wie jedoch aus den Auseinandersetzungen, die wir an der Hand unserer klinisch uncomplicirten Fälle gepflogen, hervorgeht, können wir Dematteis bezüglich Dyspepsie, heftiger Schmerzen, Appetitlosigkeit, rascher Hinfälligkeit und Kachexie bei Echinococcus multilocularis nicht beipflichten.

Die Eigenwärme zeigt beim Alveolarechinococcus kein gesetzmässiges Verhalten.

Die häufige Fieberlosigkeit des Verlaufes und die wenigstens bei der Mehrzahl unserer Fälle eher subnormale Temperatur kann und muss hier gegenüber dem Verhalten bei hypertrophischer Cirrhose, bei der fieberhafte Perioden (infectiöse ursächliche Momente?) nie vermisst werden, Erwähnung finden.

Die beiden bereits oben angeführten, an hypertrophischer Cirrhose erkrankten Brüder hatten insbesondere am Beginne der Erkrankung häufig Temperatursteigerungen bis 39,5 und etwas darüber.

Nicht selten wird beim Echinococcus multilocularis über subfebrile Temperaturen berichtet; wenn überhaupt Fieberbewegungen vorhanden sind, so erreichen dieselben keine bedeutenden Grade. Das Fieber dürfte unschwer auf die Resorption von Zerfallsproducten bei der centralen Jauchehöhlenbildung zurückzuführen sein — es steht hiermit auch das erst in den vorgerückteren Stadien zu constatirende Auftreten desselben im Einklang.

Kurz zusammenfassend sei im Hinblick auf das zuletzt Besprochene als der hypertrophischen Cirrhose im Gegensatz zum Alveolarechinococcus eigen hervorgehoben:

Trotz des hochgradigen, jedoch sehr wechselnden Icterus gefärbte Stühle, Appetitmangel und gerade im Beginn sich einstellende Fieberperioden.

Mehrmals trat bei Fällen u. C. eine constante Differenz zwischen dem hochgradigen Icterus und dem dabei gewöhnlichen Verhalten des Pulses in Erscheinung, indem die zu erwartende Bradykardie ausblieb oder von keinem Belang war.

Der Vollständigkeit halber verdient bei der Symptomatologie angeführt zu werden, dass Gelbsehen (Xanthopsie), trotz des oft höchstgradigen Icterus nur sehr selten beobachtet wurde; einige

Male stellte sich Hemeralopie ein. Dieselbe erreichte besonders im Falle XVII unserer Beobachtung hohe Grade. Der Augenhintergrund lässt in der Regel keine besonderen Abnormitäten erkennen.

Während des gleichmässigen, stabilen Verlaufsstadiums der Erkrankung vermissten wir bei unseren Patienten erhebliche Störungen von Seite des Centralnervensystems. Gar nicht selten zeigten dieselben ein aufgeräumtes munteres Wesen, das recht auffällig von dem sonstigen griesgrämigen und verdrossenen Wesen Icterischer abstach. 4 Kranke (3 M. u. 1 W.) äusserten sich wiederholt, dass sie mit Ausnahme der Gelbfärbung und des lästigen Hautjuckens über gar nichts zu klagen hätten; ein Mann sah in der Gelbsucht seine einzige Krankheit, aus der er sich nichts daraus machte und bewahrte stets seine heitere Laune. — Wir müssen nach unseren Erfahrungen Dematteis entschieden widersprechen, der den Kranken stets schwere Hypochondrie, Verdrossenheit und Melancholie zuspricht.

In den allerletzten Stadien machen sich allerdings öfters Störungen, wie psychische Depressionen, Apathie, soporöse Zustände geltend.

In den Kreis der Besprechung muss das Verhältniss beider Leberaffectionen, des Alveolarechinococcus und der Cirrhose zur „Tuberkulose“ gezogen werden.

Eine alte Erfahrung lehrt, dass ganz besonders häufig die Lebercirrhose, die Säuferleber, mit Tuberkulose vergesellschaftet ist, sei es, dass die Tuberkulose sich gleichzeitig entwickelt, oder was nicht selten der Fall ist, gegen Ende hinzutritt; recht oft handelt es sich um Peritonealtuberkulose, was schon von Rokitansky und von Förster hervorgehoben wurde, desgleichen von Weigert, Wagner, Grawitz. Wir lassen hier die Begründungs- und Erklärungsversuche für die verschiedenen Möglichkeiten ausser Acht und begnügen uns mit der Anführung des blossen feststehenden Factums. Angaben hierüber liegen vor von Laure und Honorat, Lebert, Lauth, Brieger, Brodowski. — Moroux (Des rapports de la cirrhose du foie avec la periton. tuberc. Thèse de Paris 1883) führt 13 Fälle von Combination der Cirrhose mit Peritonitis tuberculosa, sämmtlich Säufer betreffend, an. Wagner (Dieses Archiv 1884) sah in 10 Fällen gleichzeitiges Vorkommen von granulirter Leber und Tuberkulose des Peritoneums. Unter 24 Fällen von Peritonealtuberkulose traf O. Vierordt 5 Mal die Leberaffection. Aus A. Adam's Mittheilung (Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der hypertrophischen Lebercirrhose, I.-Diss. München 1893) ist das ungemein häufige Zusammengehen von Cirrhose und Tuberkulose ersichtlich. 107 Lebercirrhosen (Jahrgang 1888 und 1889. München. pathologisches Institut) waren 50 Mal von floriden oder auch schon abgelaufenen tuberkulösen Erkrankungen anderer Organe begleitet, die 21 Fälle von hypertrophischer Cirrhose 10 Mal. Tuberkulöse Erkrankungen der Abdominalorgane fanden sich in den 107 Fällen 18 Mal, darunter 14 Mal Darmtuberkulose; auf

die 21 hypertrophischen Cirrhosen kommt dagegen nur 1 Fall von Darmtuberkulose. Vergleiche auch Kelynak, On the occurence of tuberculosis in the subjects of common hepatis cirrhosis. Med. chron. Manchester 1896/97, 262. Auf dem XI. Congress für innere Medicin (1892) wies Rosenstein (Ueber chronische Leberentzündung) auf die ungleich grössere Häufigkeit hin, in der sich die atrophische Form der Lebercirrhose mit tuberkulöser Peritonitis verbindet; die relative Seltenheit derselben bei der icterisch hypertrophischen Form ist sonach beachtenswerth. Burkhardt, Beitrag zur pathologischen Anatomie der hypertrophischen Lebercirrhose, München. medicinische Abhandlung. 1895 66. Heft, sagt unter Hinweis auf die auffallende Häufigkeit der Combination von Tuberkulose und Lebercirrhose, dass unter 104 Fällen von hypertrophischer Cirrhose, die im Münchener pathologischen Institut seit 10 Jahren zur Section kamen, 12 Mal „allgemeine Tuberkulose" des betreffenden Individuums vorhanden war.

Es dürfte nach den bis jetzt gemachten Erfahrungen die Thatsache als feststehend zu betrachten sein, dass bei beiden Formen, sowohl der atrophischen als der icterisch hypertrophischen Cirrhose Tuberkulose eine ungemein häufige Complication ist, dass jedoch die letztere Form viel weniger oft mit Darm- und Peritonealtuberkulose vergesellschaftet erscheint.

Bei Kranken, die an der vielkämmerigen Form des Blasenwurmes leiden, ist ein gerade entgegengesetztes Verhalten zu beobachten. Bei multiloculärem Echinococcus stellt sich eine complicirende Tuberkulose als ein höchst rarer Befund dar.

Unter der Gesammtsumme von 161 von uns gesammelten Fällen des alveolaren Echinococcus[1]) werden bloss 12 Mal Erscheinungen, die überhaupt zur Tuberkulose gerechnet werden dürfen, darunter nur 6 Mal schwerer Natur gemeldet, mithin in 7,4 resp. 3,7 %.

Zum Vergleich bedürfen wir jedoch anderer Zahlen. Bei Durchsicht der Literatur können wir nur solche Mittheilungen zum Vergleich heranziehen, bei denen Gesammtobductionsresultate oder wenigstens vollständige pathologisch-anatomische Diagnosen gegeben erscheinen; bei Beachtung dieses Umstandes sind 32 derselben auszuscheiden.

Unter den sonach zu Recht geltenden 129 Fällen kam 6 Mal ausgeprägte Tuberkulose vor, sonach in 4,6 %.[2])

Zweimal war dabei der Parasit ein bloss zufälliger Obductionsbefund, der keinerlei klinische Erscheinungen setzte, und zwar ein

1) Posselt, Die geographische Verbreitung des Blasenwurmleidens, insbesondere des Alveolarechinococcus der Leber und dessen Casuistik seit 1886. — Die Gesammtsumme erhöht sich durch weitere Nachforschungen auf 173.

2) Unter den noch hier in Betracht kommenden weiteren 11 Fällen zeigten sich bei keinem einzigen Zeichen von Tuberkulose.

kleines, verkalktes, vollständig obsoletes, längst abgestorbenes Exemplar (Eigenbeobachtung). Ein Mal bei den Fällen u. C. entwickelte sich die Miliartuberkulose erst im Krankenhaus am Schluss der Krankheit, während der grössten Prostration. Im Falle Reiniger's, eine 54jährige Frau betreffend, ist die Tuberkulose secundär, höchstwahrscheinlich durch die Schwächung in Folge von 8 Geburten entstanden.

Es verbleiben unter den 129 Fällen eigentlich nur 4, bei denen man sagen kann, dass die Tuberkulose eine nachweisbare, gleichzeitig bestehende Miterkrankung darstellt.

In diesem Sinne ergeben sich nur 3,1 %, welche Zahl das entschieden äusserst seltene Zusammentreffen dieser beiden Affectionen ersichtlich macht.[1])

Wenn wir auch nicht von einem directen Ausschliessungsverhältniss sprechen dürfen, so müssen wir doch unbedingt zugeben, dass bei der enormen Verbreitung der Tuberkulose, speciell auch der secundären bei sonstigen Kachexien und bei der langen Dauer der parasitären Erkrankung, die eher eine Secundärinfection zu begünstigen schiene, der von uns festgestellte Umstand Beachtung verdient und entschieden nicht als etwas bloss Zufälliges gedeutet werden darf.

Dieses Verhalten kann in zweifelhaften Fällen auch insofern für die Diagnose in Betracht kommen, als eine manifeste Tuberkulose, vorzüglich Bauchfelltuberkulose eher den Verdacht auf das Bestehen eines cirrhotischen Processes erwecken muss.

An dieser Stelle erscheint mir der Hinweis auf einen Fall aus der Literatur angezeigt, nämlich auf den Löwenstein's (1889) aus der Erlanger chirurgischen Klinik. Es handelt sich um einen 55jährigen Mann, der aus einer mit Tuberkulose schwer behafteten Familie stammt, er verlor Mutter und fünf Geschwister an Phthisis pulmonum, während er selbst verschont blieb.

Gerade dieser Fall zeichnet sich durch eine ganz besonders lange Dauer des Leidens aus; schon 1862 verspürte der Mann Schmerzen im rechten Epigastrium; seit 1882 Geschwulst in der Lebergegend. Bei der Necropsie keinerlei tuberkulöse Erscheinungen.

Es ist doch höchst auffällig, dass in einer so schwer belasteten Familie gerade ein Mitglied verschont bleibt, das 27 Jahre krank ist und 9 Jahre lang einen manifesten Lebertumor, der sich bei der Obduction als Echinococcus multilocularis herausstellt, trägt.

1) Verf. kann Hoppe-Seyler (l. c.) nicht beistimmen, der S. 523 sagt: — „namentlich ist nicht selten Tuberkulose daselbst (in den Lungen nämlich) vorhanden."

(Nachtrag.) Der oben (S. 491) im Zusatz bei der Correctur erwähnte Fall Zinn liefert auch eine Illustration zu dem Gesagten. Eine Schwester dieses 28jährigen Kranken ist an Schwindsucht gestorben; er selbst hat mit 11 Jahren Lungen- und Rippenfellentzündung durchgemacht, welche er dann angeblich bis zum 15. Jahre alljährlich hatte. Darnach gesund; Husten behielt er bei mit gelblichem Auswurf. Kein Fieber, doch öfters Nachtschweisse.

Bei der Section fanden sich zwar derbe Adhäsionen beider Lungen mit vollständiger Obliteration beider Pleurahöhlen. „In den Lungen jedoch keinerlei tuberkulöse Veränderungen, noch käsige Reste etc. nachzuweisen, ebenso wenig in den Bronchialdrüsen, noch übrigens in anderen Drüsen (der porta hepatis, in den mesenterialen, retroperitonealen, retrogastrischen)." Es wurde, wie aus diesem Sectionsprotokoll erhellt, eigens auf tuberkulöse Erscheinungen mit durchwegs negativem Erfolge gefahndet. Auch hier dürfte die Dauer der Krankheit insgesammt auf etwa 7 Jahre zu veranschlagen sein.

Mehrere Male lag von Seite der Eltern hereditäre Belastung vor, ohne dass in der Krankengeschichte oder bei der Section tuberkulöse Veränderungen des Individuums selbst getroffen wurden.

Wenn auch die Mehrzahl der von der Krankheit befallenen Individuen ländliche Beschäftigung (s. d.) hatte, und das Verbreitungsgebiet zum allergrössten Theil, ja fast ausschliesslich in Gebirgsgegenden fällt, so kann aus diesem allein nach unseren und sonstigen Erfahrungen, denen zufolge daselbst sicherlich Tuberkulose häufig genug vorkommt, unmöglich die relative Immunität gegen Tuberkulose erklärt werden. (Als merkwürdiges Zusammentreffen in Hinblick auf das enorm seltene Vorkommen der Tuberkulose beim Echinococcus multilocularis überhaupt, ist der Umstand zu bezeichnen, dass unter den (a. O. bei Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde ausführlich abzuhandelnden) Fällen mit irgendwie zur Tuberkulose zu rechnenden Erscheinungen 3 Mal die Lunge Echinococcus multilocularis-Metastasen barg und zwar bei zwei alten Museumspräparaten (Nahm), wobei im Sectionsprotokoll 1 Mal obsolete Tuberkulose der Spitzen und das 2. Mal subacute Tuberkulose der Lunge vermerkt war; und eine äusserst geringfügige Tuberkulose, einige miliare Knötchen bei Komarow. Es möge Vorstehendes zeigen, dass man bestrebt war, alles hierher Gehörige aus der Literatur zusammenzutragen.)

Wenn wir nach einem Erklärungsgrund für dieses gewiss auffällige Verhalten suchen, so können wir uns allerdings nur in blossen Vermuthungen ergehen.

Zum Theil kann wohl der gute Kräfte- und Ernährungszustand, die reichliche Nahrungsaufnahme und das Ausbleiben oder der späte Eintritt von Kachexie herangezogen werden.

Diese Umstände stehen jedoch nur in indirecter Beziehung zu dem förmlichen Ausschliessungsverhältniss der beiden Krankheitsprocesse.

Die Annahme, dass es sich möglicher Weise um Bildung eigen-

artiger specifischer Stoffwechselprodukte dieses „giftigeren" Parasiten handle, die in der Richtung eine Wirksamkeit entfalten, ist a priori nicht von der Hand zu weisen, umso weniger, als der minder malignen hydatidösen Form ein solches Verhalten nicht zugesprochen werden kann.

In allerjüngster Zeit hat Bouyer (De la tuberculose pulmonaire dans les kystes hydatiques, Thèse de Paris, 1898) insbesondere die Beziehung zur Lungentuberkulose untersucht und gelangt zu dem Ergebniss, dass bei Trägern von hydatidösen Echinococcen Lungentuberkulose gerade so häufig vorkommt als bei anderen Individuen und dass diese Lungenaffection ihren gewöhnlichen Verlauf nimmt, ohne durch die gleichzeitige Anwesenheit des Parasiten beeinflusst zu werden.

Beispielsweise drückt sich in der für München geltenden Zusammenstellung der im dortigen pathologisch-anatomischen Institut beobachteten Echinococcusfälle der hydatidösen Art (Nahm, I.-Diss. 1887, Arndt, I.-Diss. 1885) die verhältnissmässig recht häufige Combination dieser Echinococcengeschwulst mit Tuberkulose aus.

Ein derartiges Vorkommniss wurde unter 26 Fällen 6 mal angeführt, worunter 3 sehr schwere (Lungen-Darmtuberkulose) waren. Dabei ist noch zu bedenken, dass bei den allermeisten bloss der Leberbefund oder die Diagnose bezüglich der Leber ohne andere Organbefunde angegeben ist.

Bei diesem Punkt möchte ich eines Befundes aus der Thierpathologie in Kürze Erwähnung thun. Leonhardt (Preussische Mittheilungen, Veterin. 1880) fand bei 90 % tuberkulöser Kühe gleichzeitig hydatidöse Echinococcen in den Eingeweiden. Diese dürften nach Leonhardt sogar das Irritament für die Entwicklung der tuberkulösen Neubildung abgegeben haben.

Ueber die Blutverhältnisse beim multiloculären Echinococcus lagen bis dato so gut wie gar keine Angaben vor.

Die einzigen Bemerkungen, die ich finden konnte, lauten bei einem Falle Klemm's (1883): „Im Blute keine Verminderung der geformten Elemente, doch kein Missverhältniss zwischen weissen und rothen Blutkörperchen."

Ferner führt Mangold (1892) einen Hb-Gehalt nach Fleischl von 55 % an, Komarow (1893) berichtet in seinem Fall über ca. 100 % Hb, 4 800 000 rothe Blutkörperchen, w : r = 1 : 260.

In 7 Fällen unserer Beobachtung, von denen 4 durch Autopsie erhärtet sind, wurden genaue Blutuntersuchungen wiederholt vorgenommen.

Der Befund, welcher allen gemeinsam war, lässt sich in Kürze dahin zusammenfassen, dass trotz des langen Bestehens hochgradiger

Gelbsucht die Erythrocytenzahl und der Hämoglobingehalt meist nur unbedeutend vermindert angetroffen wurde; auch der Färbeindex zeigte sich, mit Ausnahme von 2 Fällen, verhältnissmässig hoch. In Bezug auf die farblosen Elemente konnte constant eine mässige Leukocytose und deutliche Verdauungsleukocytose nachgewiesen werden. Quantitative Veränderungen der einzelnen Leukocytenformen traten insofern in Erscheinung, als das Verhältniss der einkernigen zu den mehrkernigen noch mehr als in der Norm zu Ungunsten der ersteren sich gestaltete.[1])

Bei zwei Fällen wurden sogenannte Markzellen angetroffen. Bezüglich der genaueren Leukocytenverhältnisse sei auf die Krankengeschichten verwiesen.

Tabellarische Uebersicht der Blutbefunde.

Nr.	Geschlecht	Hb (Fleischl)	rothe	weisse	w : r	Färbeindex	Anmerkungen
*XIII	w.	60	3 640 000	mässige Leukocytose		0,83	polynucleärer Typus der Leukocytose.
XIV	m.	70	3 820 000	7 000	1 : 540	0,8	mono- : polynucl. = 10 : 90 (vor dem Essen).
		80		12 000			15 % mononucleäre.
		90	4 000 000	14 300	1 : 270	0,88	(während der Verdauung.)
*XV	w.	50	3 920 000	23 400	1 : 170	0,64	(während der Verdauung) — Ascites.
		55—60	3 840 000	12 400	1 : 300	0,78	Vormittag.
XVI	m.	75	5 840 000	20 700	1 : 282	0,64	mono- : polynucl. = 15 : 85. sehr spärliche sogen. Markzellen.
*XVII	m.	75—80	4 930 000	12 200	1 : 404	0,81	mono- : polynucl. = 15 : 82. 3 % eosinoph. (vor dem Essen).
		70	4 380 000	11 800	1 : 370	0,79	(nach dem Essen.)
		63	3 290 000	14 700	1 : 223	0,95	mono- : polynucl. = 19,2 : 80.8 (vor dem Essen).
XIX	w.	57	3 680 000	15 800	1 : 233	0,78	mono- : polynucl. = 30 : 70.
XX	m.	65	4 258 000	13 400	1 : 318	0,76	mono- : polynucl. = 26,3 : 73.7.

1) (Anm. bei der Correctur.) Einer inzwischen erschienenen Mittheilung aus der allerjüngsten Zeit sei hier gedacht.

Wlaew, Die morphologischen Veränderungen des Blutes bei gestörter Function der Leber. Russki Archiw Patologii etc. Bd. VII. 3. u. 4. Abth. refer. in Revue der Russ. medic. Zeitschr. Beilage zu St. Peterb. med. Wochenschr. 1899. Nr. 5. u. 6. Es heisst daselbst bezüglich der Leberechinococcen im Allgemeinen: „bei Leberechinococcus, der weit von den grösseren Blutgefässen und Gallengängen sich entwickelt, behält das Blut seine normale Beschaffenheit bei".

Der schwere Icterus bewirkte eine Veränderung der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen Wasser und Salzlösungen.

v. Limbeck[1]) fand, dass beim Icterus die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen Wasser und verdünnte Salzlösungen über die Norm beträchtlich erhöht ist.

Auch das Blut unserer schwer icterischen Fälle liess dieses von Limbeck gefundene Verhalten deutlich erkennen.

In differentialdiagnostischer Beziehung dürfte der Blutbefund dem Carcinom gegenüber insofern in Betracht kommen, als bei diesem schon frühzeitig ein wesentliches Herabgehen des Hb-Gehaltes und der Erythrocytenzahl eintritt (Leichtenstern).

Das Verhalten des Blutes bei den sonstigen Leberaffectionen ist zu inconstant, um in ernstliche Erwägung für differentialdiagnostische Zwecke gezogen werden zu können.

Dem Verhalten der eosinophilen Elemente könnte insofern Rechnung getragen werden, als bei Helminthiasis bedeutende Vermehrung der eosinophilen Zellen gefunden wurde;[2]) unsere Fälle lassen keinerlei Schlussfolgerung bezüglich dieser Formen zu.

Wie bei jedem schweren langdauernden Icterus, aus welcher Ursache immer entstanden, die verschiedenartigsten Blutungen auftreten können, so auch hier. Es kommt denselben sonach nichts Characteristisches zu; immerhin verdient der Umstand Erwähnung, dass bei cirrhotischen Processen verschiedener Art es gewöhnlich eher zur Setzung solcher kommt. Viel häufiger werden Leute mit Lebercirrhosen von schwerem Bluterbrechen heimgesucht, welches jedoch seine Entstehung nicht wie die anderen Blutungen der hämorrhagischen Diathese, sondern zum grössten Theil den in Folge der Stauung sich ausbildenden Venenectasien in den untersten Abschnitten des Oesophagus verdankt, durch deren Ruptur copiöse Hämorrhagien erfolgen können.[1]) Ohne auf die verschiedenen Möglichkeiten und der Häufigkeit der einzelnen localen Blutungen einzugehen, möchte ich nur erwähnen, dass bei 2 Fällen unserer Beobachtung der letale Ausgang durch Darmblutungen herbeigeführt wurde.

Bei Fall VII musste wegen Glottisödem zur Tracheotomie geschritten werden. Aus der Tracheotomiewunde traten nun derartige schwere unstillbare „parenchymatöse“ Blutungen auf, dass dadurch exitus erfolgte.

---

1) Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes. 2. Aufl. 1896. S. 358.

2) S. Zusammenstellung bei Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. I. Abth. 1898.

2 Mal stellte sich bei unseren Fällen nach Zahnextraction ungemein schwere, kaum stillbare Blutung ein.

In dieser Hinsicht ist Fall XV einer besonderen Erwähnung werth, bei dem 4tägige, beinahe unstillbare Blutung erfolgte, insbesondere des Umstandes halber, als eine Schwester der Kranken häufig Blutungen hatte und nach einer Zahnextraction an Verblutung starb, so dass die Annahme naheliegt, es habe auch ausserdem Hämophilie bestanden.

Petechien stellen sich häufig ein, mitunter auch pruriginöse Hautausschläge, oder wie bei Fall XIII, XIX u. XX, Blutungen unter die Nägel in Folge des rein mechanischen Momentes des Kratzens. Ersterer Casus war auch eigenthümlich durch das Auftreten trophischer Störungen an den Nägeln, welche ungemein spröde und rissig und den Haaren, die glanzlos, trocken wurden und ausfielen, so dass partielle Kahlköpfigkeit resultirte.

In den allermeisten Fällen ist die Haut, vorzüglich der Unterschenkel, übersäet mit Kratzeffekten, die eine Folge des durch den Icterus bedingten lästigen, quälenden, insbesondere Nachts in der Bettwärme auftretenden Hautjuckens sind.

Mit Bezug hierauf wäre das im ganzen Verlauf der Krankheit vollständige Fehlen jeglichen Juckens bei dem schwer icterischen Mann (Fall XVII) als eigenartiger Befund nicht uninteressant. — Das Unterhautzellgewebe ist zumeist noch ziemlich fettreich. — Die Kranken sehen eigentlich nicht verfallen aus. Sie unterscheiden sich dadurch wohl schon im Adspect von Carcinomkranken oder von Cirrhotikern, welch letztere durch das schmutzig fahl icterische

1) Aus der Literatur können mehrere derartige Beispiele aufgezählt werden: Dusaussag, Lebercirrhose. Varices im Oesophagus. Tod durch Hämatemesis. Bull. de la soc. annat. 4. S. 1876. — Schilling, Aerztl. Intelligbl. 1883. Nr. 36. — Wilson, Oesoph. varices in cirrhot. haematemesis. Brit. med. Journ. 1890. — Aston, ibidem 1891. — Reitmann, Ueber Bluterbrechen bei Lebercirrhose. Wiener klin. Wochenschr. 1890. — Litten, Virchow's Archiv 1880, Ueber die sog. Magenblutungen bei der Lebercirrhose. X. Intern. med. Congr. Berlin 1890. — Hirsch, Ueber Blutungen bei Lebercirrhose. I.-Diss. Berlin 1891. — Völkel, I.-Diss. Halle 1891. — Ehrhardt, Thèse de Paris. 1891. — Standhartner, Cirrhosis. Hämatemesis. Tod. Berichte der k. k. allgem. Krankenh. Wien (1890) 1892. — Notthaft, Münch. medic. Wochenschr. 1895. Nr. 15. — Garland, Boston med. Journ. 1896. Nr. 12. — Menetrier, Tödtliche Blutung aus Oesophagusvaricen bei Lebercirrhose. Bull. soc. méd. Paris 1896. — Ewald, Ein Fall von Lebercirrhose mit tödtlicher Blutnng und ungewöhnlichem Verlauf. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 50. — Bruns, Ein Fall tödtlicher Blutung aus einer Oesophagusvarice bei Lebercirrhose. Deutsche medic. Wochenschr. 1898. Nr. 14.

Auch an der hiesigen medic. Klinik traten bei einem Lebercirrhotiker, einem potator strenuus, wiederholt copiöse Blutungen aus Varicositäten des Oesophagus auf.

Colorit, dem sich stets livid cyanotische Verfärbung beimengt, eine förmliche facies propria bekommen.

Da, wie aus schon früher Gesagtem ersichtlich, das Verhalten der Milz bei Leberprocessen eine grosse Rolle spielt, liess ich mir es angelegen sein, den Zusammenhang zwischen den physikalischen Verhältnissen beider Organe bei Erkrankungen der Leber näher zu studiren.

Das Ergebniss dieses Studiums legte ich in der Arbeit: „Die physikalischen Verhältnisse der Leber und Milz bei Erkrankungen ersterer, ihre Beziehungen zu einander und ihre diagnostische Verwerthung" in diesem Archiv (62. Bd.) nieder.

Man begnügte sich bisher immer anzugeben, ob bei einer Leberaffection Milzschwellung vorhanden ist oder nicht; wie in der Arbeit auseinandergesetzt wird, bieten die gegenseitigen Relationen beider Organe, sowohl dem zeitlichen Verhalten als der Grösse nach, wohl zu würdigende diagnostische Behelfe für verschiedene Leberaffectionen.

Indem bezüglich der näheren Auseinandersetzungen auf die erwähnte Mittheilung verwiesen wird, erheischt es die Vollständigkeit der symptomatologisch-diagnostischen Erörterungen anzuführen, dass bei uncomplicirtem Echinococcus multilocularis Milzintumescenz vorhanden ist, dass diesselbe jedoch in völlig congruenter Weise dem Umsichgreifen der parasitären Affection der Leber folgt, so dass die gegenseitige Relation der Organe nicht oder nur unbedeutend verändert wird; wir haben sonach bei dieser Leberkrankheit zwar eine absolute, nicht aber eine relative Milzvergrösserung.[1])

Durch dieses Verhalten wird ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal dem Primärkrebs und der hypertrophischen Cirrhose gegenüber geboten; bei ersterem tritt eine ganz besonders starke Differenz zwischen der mächtig vergrösserten Leber und der nicht geschwellten, mitunter sogar geschrumpften Milz zu Tage, während bei letzterer das gerade entgegengesetzte Verhältniss auffällig ist, indem die Milzschwellung bei hypertrophischer Cirrhose sehr hohe Grade erreicht. Dieselbe kann sogar der Lebervergrösserung vorauseilen.

Bei Fixirung der Verhältnisse beider Organe ist unbedingt nothwendig, dass man stets die Relation beider und das Verhältniss

1) Hoppe-Seyler (l. c.) will auch den häufig vorhandenen Milztumor hauptsächlich auf Stauung, weniger auf infectiöse oder toxische Erscheinungen zurückführen.

zur Norm im Auge hat und dass die zeitlichen Intervalle berücksichtigt werden, in denen Volumsveränderungen vor sich gehen.

Einen brauchbaren Rückschluss auf die intra vitam bestandenen Zustände lässt die Organwägung zu. In citirter Arbeit wurde dieselbe durch Aufstellung des Verhältnisses von Milz- zu Lebergewicht, Milz-Leberindex $\left(\frac{M}{L}\right)$ benützt und der Vergleich zwischen diesen Leberaffectionen gezogen. Die Bestimmungen in Bezug auf den Echinococcus multilocularis daselbst können Anspruch auf Vollständigkeit machen.

[Anmerkung. Ein eigenartiger Befund, von dem beim multiloculären Echinoc. abweichend, findet sich beim Echinoc. hydatios. in Bezug auf die Milz, indem bei letzterem nur selten eine Intumescenz dieses Organs angetroffen wird.]

Eine gesonderte, eingehende Besprechung verdient unstreitig die Probepunction.

Die Wichtigkeit derselben für die Diagnose und Differentialdiagnose[1]), jedoch nicht weniger die mannigfachen Gefahren, die dieselbe im Gefolge haben kann, veranlassen mich zu einigen Erörterungen.

Vorausschicken möchte ich, dass seit einer langen Reihe von Jahren an der hiesigen medicinischen Klinik bei den verschiedensten Tumoren, Neoplasmen, Exsudaten Probepunctionen ohne irgendwelche schädliche Folgen oder unangenehme Zufälle ausgeführt wurden. Peinlichstes aseptisches Vorgehen und grösste Vorsicht ist dringendst geboten. Es konnten von Leberaffectionen durch die Punctionen u. A. festgestellt werden: 2 Mal Primärcarcinom der Leber, 1 Mal Amöbenabscess, ferner uni- und multiloculäre Echinococcen. Auch die bis jetzt ausgeführten Lumbalpunctionen liefen vollständig glatt ab. Andererseits ereignete sich auch niemals ein übler Zufall bei den parenchymatösen Injectionen in die Milz und geschwellte Lymphdrüsen; das gleiche gilt von den Carbolinjectionen in bronchiectatische Cavernen.

Falls durch eine Punction oder aus einem anderen Grund eine Entleerung von Echinococcencystenflüssigkeit in die Bauchhöhle eintritt, können sich in dreierlei Hinsicht verhängnissvolle Erscheinungen ausbilden: Peritonitis bei vereiterten Echinococcen, Intoxicationserscheinungen (Urticaria, epileptoide Zustände, deletäre Wirkungen auf das Herz, selbst der Tod), welchen man eine Idiosyncrasie des Individuums supponirt, endlich multiple Aussaat bei Vorhandensein von lebensfähigen Scolices, Tochterblasen oder Brutkapseln.

Ueber das Auftreten schwerer fieberhafter Urticariaeruptionen nach der Punction von Blasenwurmcysten berichten:

1) In neuester Zeit trat Lennhoff (Ueber Echinococcen und syphilitische Geschwülste. Ver. f. inn. Medic. 18. April 1898) für die Berechtigung und die eminente differential- diagnostische Wichtigkeit der Probepunction ein.

Jonassen, Ugerkrift for Laeger. XIII. Nr. 25 citirt bei Heller, Ziemssen's Handbuch. 3. Bd. S. 311. 1874. — Feytaud, Recherch. sur la pathog. de l'urticaire, qui complique les kyst. hydat. Thèse d. Paris 1875. — Laveran, Gaz. d. Hôpit. 1876. Nr. 49. — Gratia, La Presse méd. belge. XXXV. 1883. — Landau, Berlin. klinische Wochenschr. 1880. Nr. 8. — Weiss, Berlin. klin. Wochenschr. 1881. Nr. 8. — Berger, I.-Dissert., Berlin. 1885. — Debove, De l'intoxication hydatique Gaz. hebd. 1888. Nr. 11. — Weitere Mittheilungen liegen vor von Achard, Dieulafoy, Feréol, Finsen, Wartmann, Mosler, Verneuil, Pean. — Gensch, Ueber die einfache Punction des Leberechinococcus und das Auftreten von Urticaria nach derselben. I.-Diss. Leipzig 1894. — Nadeshdin, Russki chirurg. Arch. 1895. — B. Imrédy, Orvosi Hetilap. 1896. 1. u. 2. — Chauffard, Sem. médic. 1896. p. 265. — Vitrac, Rev. de chirurg. 1897. 5. — Reinecke, Ziegler's Beiträge z. path. Anat. XXIII. 2. H. 1898, O'Conor, Lancet. Febr. 1898; siehe ferner Madelung, Beiträge mecklenburg. Aerzte zur Lehre von der Echinococcenkrankheit. Stuttgart 1885. — Chachereau, Un kyste hydatique du poumon. Urticaire hydatique 1884 mit Excurs über Urticaria. — Weiter: König, Echinococcen in der Bauchhöhle. D. Zeitschr. für Chirurgie. 31. Bd. 1891. S. 32.

Schon Jonassen behauptet, dass das Auftreten von stark juckender Urticaria beweist, dass bei einem Echinococcus Cystenflüssigkeit in die Bauchhöhle ausgetreten. Im Falle Gratias machte sich auch die in die Bauchhöhle erfolgte Perforation bloss durch den Ausbruch einer Urticaria bemerkbar. Landau (l. c. S. 111) schreibt: „Schliesslich möchte ich auf ein sehr werthvolles diagnostisches Zeichen aufmerksam machen, das zuweilen nach der Punction von Echinococcen zu bemerken ist, bestehend in einer fieberhaften Urticaria, welche von Finsen und Volkmann nur nebenbei erwähnt, von mir in 2 Fällen beobachtet worden ist. Dieselbe ist ätiologisch nicht identisch mit der hin und wieder nach geringen Verletzungen bei manchen Personen entstehenden Urticaria, sondern verdankt ihren Ursprung der Resorption irgend eines der Echinococcenbestandtheile. Ich habe bei zahlreichen Punctionen dieselbe niemals bei anderen Cysten entstehen sehen, so dass ich dieses Zeichen für pathognomonisch für Echinococcus halten möchte.“ Nach unserem heutigen Standpunkt werden wir wohl auf ein derartiges diagnostisches Zeichen nicht nur verzichten, sondern im Gegentheil uns bestreben, Alles zur Verhütung dieses Intoxicationssymptomes zu veranlassen. Es werden immer mehr Stimmen laut, welche sich überhaupt gegen jede Probepunction aussprechen. Chirurgisch richtiger ist jedenfalls die „Probeincision“, durch welche nicht nur die Urticaria, sondern, was noch viel wichtiger ist, auch andere sehr bedrohliche Zustände hintangehalten werden. Es sind dies schwere Herzsymptome, Angstzustände, Cyanose, Collaps.

Meines Erinnerns wurden bei Probe- und anderen Punctionen des Echinococcus multilocularis im Gegensatz zu solchen beim hydatidosus noch niemals fieberhafte, schwere Urticariaeruptionen beob-

achtet, zum Mindesten nicht ausdrücklich hervorgehoben, obwohl es sich mitunter selbst um vereiterte, ja sogar ganz verjauchte (siehe z. B. unseren Fall mit der enorm grossen Jauchecyste) gehandelt hat.

Sollte hier nicht auch bis zu einem gewissen Grad eine Specifität der hydatidösen Echinococcenflüssigkeit und der in ihr enthaltenen Toxine dem Alveolarechinococcushöhleninhalt erblickt werden können?

Ueber die gefährlichen Allgemeinsymptome liegen mehrere Beispiele in der Literatur vor, die eindringlichst das Bedenkliche dieses Eingriffes darthun.

Humphry (An inquiry into the severe symptoms occasionally following puncture of hydatid cyst of the liver. Lancet 15. Jan. 1886) erlebte bei einem Kranken nach einfacher Probepunction ungemein schweren, bedrohlichen Collaps.

In 2 Fällen von hydatidösem Echinococcus Debove's traten heftige Anfälle von Dyspnoe, Oppression, in 1 Fall schwerer Collaps im Anschluss an die Probepunction auf. Chauffard sah bei einem 35jährigen Mann, einem Alkoholisten, 25 Minuten nach Exploration eines Leberechinococcus unter rascher Urticariaausbreitung, Cyanose und epileptischen Zuständen sogar Tod eintreten. Dieselbe Hydatidenflüssigkeit zeigte keine toxischen Eigenschaften bei Thieren, so dass sich der Autor zur Annahme eines specifischen Reflexes bei diesem Individuum bemüssigt fühlt. Plötzlichen letalen Ausgang hatte auch Bryant gesehen. Neuere Versuche haben ergeben, dass in der Echinococcusflüssigkeit ein Gift enthalten ist, das, in grosser Menge in den Kreislauf gebracht, sich als ein schnell wirkendes Herzgift erweist, und welches schon in kleinster Menge bei Uebertritt ins Blut Exantheme hervorruft. Als Urticaria erregend wird von Landau hauptsächlich die Bernsteinsäure angesehen. Brieger führte diese Erscheinungen auf Ptomaïne zurück. Stefanile (Riform. med. 1896) erwähnt, dass die Hydatidenflüssigkeit, so lange sie hell und eiweissfrei ist, bei der Injection Thieren gegenüber unschädlich sei und nicht toxisch wirke, dieselbe zeige sich erst dann giftig, wenn sie getrübt und eiweisshältig wird. Von Moursson und Schlagdenhauffen wurden in Hammelhydatiden Ptomaïne nachgewiesen, die nach ihrer Ansicht durch Abspaltung von Eiweisskörpern entstanden sind. Giftigkeit und Eiweissgehalt sollen nach denselben in geradem Verhältniss zu einander stehen. Das Maximum der Ptomaïnbildung soll mit der Neubildung von Brutkapseln bezw. Tochterblasen zusammenfallen. Vergleiche Peiper, Toxicität der Echinococcenflüssigkeit, in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie etc. III. Jahrgang.

Boinet (Compt. rendus hebdom. Soc. de biolog. 1898. Tom IV) gewann aus der Punctionsflüssigkeit von Hydatidencysten nach dem Verfahren von Viron und Schlagdenhauffen ein Ptomaïn, das sich nach den Thierversuchen als ein mächtig wirkendes Herzgift erwies, welches diastolischen Stillstand herbeiführte, ferner Krämpfe und Lähmungen erzeugte, ausserdem ein Sinken des Blutdruckes, der Temperatur und

der Respiration bewirkte. (Siehe auch Linstow, Ueber den Giftgehalt der Helminthen. Internat. Monatsschrift für Anat. und Phys. XIII. 1896.)

Unter folgenden Voraussetzungen könnte man, bei Einhaltung aller Cautelen, noch der Zulässigkeit der Probepunction das Wort reden:

1. Bei Abwesenheit schwerer entzündlicher Erscheinungen und acuter Eiterungsprocesse,

2. falls der Tumor fest fixirbar ist,

3. wenn die Cystenwandung nicht zu starr erscheint.

Wie wichtig für die Diagnose das Ergebniss der Probepunction sich gestaltet, lehrt uns recht deutlich ein Fall von Protozoën-(Amöben-)Abscess der Leber, der die grösste Aehnlichkeit mit einem Echinococcus, dem Sitz und der Formation nach, darbot.

Die grosse Seltenheit des Befundes veranlasst mich, eine krankengeschichtliche Notiz darüber zu bringen:

Ein 61jähriger Bauerntaglöhner von Mairhofen im Zillerthal, aufgenommen 18. Juli 1895, gibt an, stets gesund, speciell niemals darmleidend gewesen zu sein. Nach der Rückkehr von einer zu Pfingsten 1895 unternommenen grösseren Fusstour stellten sich Schmerzen im Bauch ein und nach einiger Zeit wölbte sich unterhalb des Proc. xiphoideus ein Tumor vor, der sich zusehends vergrösserte und an Härte zunahm, weshalb der Mann am obengenannten Datum die medicinische Klinik aufsuchte. Vom objectiven Befund sei erwähnt, dass der Mann keinen Icterus zeigte. Thoraxumfang in Papillenhöhe 87 cm. Im Epigastrium in der Medianlinie eine über faustgrosse Hervorwölbung, die stumpfkegelförmig erscheint; Umfang des Thorax entsprechend dem höchsten Punkt der Geschwulst 86 cm. Bei der Betastung erweist sich der Tumor im Allgemeinen gleichmässig glatt, gegen die Kuppe zu zeigt sich eine zunehmende Fluctuation. Der Tumor ist nicht verschiebbar. — Die Dämpfung über dem Tumor geht continuirlich in die vergrösserte Leberdämpfung über. Tumor auf Druck schmerzhaft. — Leichtes Fieber. — Die Punction des Tumors ergab dünnflüssigen, gelblichweissen Eiter; bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich in demselben neben Eiterkörperchen, Fetttröpfchen, Fettsäurekrystalle, Detritus, eigenthümliche rundliche und ovale, mannigfach geformte glänzende Gebilde, doppelt und einfach contourirt, welche in ihrem Innern schlauchförmige, gedrehte oder leicht gebogene Figuren erkennen liessen. In ihrem Aussehen gleichen diese Gebilde vollkommen den von Berndt[1]) beschriebenen. Am 22. Juli wurde der Kranke an der chirurgischen Klinik des Herrn Hofrath Professor Nicoladoni von Herrn Dr. Finotti operirt. Es entleerten sich 600 ccm eines sehr stinkenden, gelblichen, mässig dicken Eiters. Drainage. Tamponade. Verband. Vollständige restitutio ad integrum. Im Eiter konnten niemals Echinococcenkapseln, Membranen oder Häkchen nachgewiesen werden. Die Aetiologie dieses Amöbenabscesses blieb

1) Deutsch. Arch. f. Chirurgie. Nach einem am 12. Nov. 1893 im Aerzte-

insofern dunkel, als man den Weg der Einwanderung nicht genau fixiren konnte. Möglicherweise war derselbe im Darm gegeben, wenngleich irgendwelche vorausgegangenen Darmsymptome und auch Amöbenbefund in den Stühlen völlig mangelten.

Das typische Verhalten der uniloculären Hydatidencystenflüssigkeit trat bei dem durch Operation geheilten Fall 1 der genannten Casuistik recht deutlich hervor, indem in der entleerten Flüssigkeit äusserst zahlreiche, mitunter bis nussgrosse Blasen suspendirt waren; einen ähnlichen Befund liess Fall 2 und der in Roveredo operirte Casus erkennen. Das chirurgischerseits erzielte glänzende Resultat dauernder Heilung ohne Zwischenfälle und ohne geringste nachträgliche Störungen bei allen 3 Fällen sei hier nochmals hervorgehoben. Bei den beiden einander ähnelnden Fällen (4. u. 6. unserer Casuistik) von Hydatidencysten der Leber basirte diese mit der allergrössten Wahrscheinlichkeit zu stellende Diagnose trotz mangelnder Haken und Scolices auf der sonstigen Beschaffenheit der Punctionsflüssigkeit. Im ersteren Falle, bei der 48jährigen Frau, erhielt man eine vollständig wasserklare, eiweissarme Flüssigkeit, die bernsteinsäurehaltig ist; mikroskopisch: feinste bläschenförmige, öfters auch aneinander gereihte Gebilde, deren nähere Natur zweifelhaft, ferner gelbliches Pigment. Bei der Wiederholung der Punction eine etwas mehr viscide, doch klare Flüssigkeit, in der äusserst zahlreiche grosse Cholestearinkrystalle, wenig Detritus und spärliche Körnchenzellen enthalten waren. Der Befund von reichlich herauskrystallisirendem Kochsalz ist besonders erwähnenswerth. Bei diesem Fall. wurde übrigens durch den späteren Abgang von Blasen per rectum die Diagnose gesichert.[1]) Der andere in Roveredo operirte Fall (6) lieferte bei der Punction eine klare, wasserhelle, an Na Cl reiche Flüssigkeit, welche Zucker nur in Spuren enthielt. Auch hier fehlten Membranen, Scolices und Haken. Trotzdem kann die Annahme einer Hydatidencyste auch in diesem Fall die grösste Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen.

Viel heikler als das Auseinanderkennen des gewöhnlichen vom multiloculären Echinococcus auf Grund der erhaltenen Punctionsflüssigkeit gestaltet sich dasselbe dann, wenn es sich um die Entscheidung handelt, ob ein vereiterter uniloculärer oder ein central zerfallender, verjauchender multiloculärer Echinococcus vorliegt. Man muss zugeben, dass, wenn auch die Prognose bei vereitertem hydatidösem eine wesentlich trübere ist, dieselbe sich doch immer noch günstiger gestaltet, als die beim Echinococcus multilocularis und quoad tempus erst gar beim verjauchenden.

Dem makroskopischen Ansehen nach verhalten sich dabei die

---

verein des Reg.-Bez. Stralsund gehaltenen Vortrag. In einer brieflichen Auskunft bemerkt der Verf., dass die von ihm gefundenen Protozoen ausschliesslich Amöben und zwar einfach contourirte (freie) und doppelt contourirte (incystirte) waren.

1) Dieser Fall rangirt auf Grund des bis in die Gegenwart zu verfolgenden vollständigen Freiseins jeglicher Symptome unter die Spontanheilungen hydatidöser Leberechinococcen.

Punctionsflüssigkeiten nicht unähnlich; eine dunkelbraune, chokoladeartige, hämorrhagische spricht eher für letzteren.

Nach Langenbuch würde die Anwesenheit zahlreicher Eiterkörperchen für die Annahme eines in Entzündung gerathenen uniloculären Echinococcus zu verwerthen sein. Es gibt jedoch noch andere Anhaltspunkte; so möchte ich Mangold beistimmen, dass der Befund massenhafter Hämatoidinkrystalle ein förmlich pathognomonischer für den zerfallenden Echinococcus multilocularis ist, dafür sprechen die grösste Mehrzahl der Mittheilungen in der Literatur und unsere Befunde. Man trifft also beim vereiterten uniloculären reichliche Eiterkörperchen, viele grosse Chitinmembranfetzen, oft zahlreiche Scolices und Haken, beim multiloculären aber viele Hämatoidinkrystalle; Cholestearinkrystallen begegnet man bei beiden, bei der vielkämmerigen Form vielleicht noch häufiger.

Bis jetzt wurden einige Male Probepunctionen zu diagnostischen Zwecken bei Echinococcus multilocularis vorgenommen, unter diesen nur 2 mal mit positivem Resultat (Hakenbefund) von Prougeansky (1873). (Tschmarke (1891) fand „einzelne an Haken von Echinococcusscolices erinnernde Gebilde, wenn solche auch mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden konnten".) Unter unseren wiederholt vorgenommenen Punctionen wurde nur ein einziges Mal vollkommen zweifelloser Befund durch Hakennachweis erbracht.

Ohne hier in eine nähere Detaillirung eingehen zu können, möchte ich anführen, dass nach unseren Untersuchungen doch gegen die wieder in jüngster Zeit von Wilms[1]) (Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie XXI. Bd. 1898, 1. Heft) vertretene Ansicht, dass den Haken beider Formen keine specifischen differenten Eigenheiten zukomme, Stellung genommen werden muss.

Im Grossen und Ganzen stimmen unsere Messungen mit den von Vogler, Müller, Mangold und Bider gemachten Befunden überein.

Da in den Mittheilungen über die pathologisch-anatomischen Verhältnisse noch ausführlich hierüber berichtet wird, soll an dieser Stelle genügen, dass der Hauptunterschied im Gesammthabitus der Haken liegt: in der Plumpheit und stärkeren Krümmung der kleineren Haken des hydatidösen und der Zierlichkeit und Schlankheit der schwächer gekrümmten der alveolären Form und in der Differenz der Länge des Wurzelfortsatzes zur Gesammtlänge. Letzteres Ver-

1) Wilms gibt hierbei nicht an, ob als Untersuchungsobject der multiloculären Form nur der von ihm gebrachte Fall von Knochenechinococcus gedient, welche Art noch eine strittige Stellung einnimmt, oder ob er auch anderes Material zur Verfügung hatte.

hältniss fand ich aus einer grösseren Reihe von Messungen für die uniloculäre im Mittel 1 : 4,6, für die alveoläre 1 : 2,7.

Nicht selten werden Spontanrupturen von Echinococcenblasen angegeben. So sah u. A. Kaufmann, wie er in seinem Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie (p. 436) mittheilt, eine bei einem jungen Mann durch heftiges Tanzen eingetretene Ruptur eines Leberechinococcus. Achard berichtet über 10 Spontanrupturen, Hardy über 1, Imredy über 2. Lihotzky erzählt von einem Matrosen (bei welchem Stand NB. erwähnt, Echinococcus äusserst selten ist wegen des Mangels an Verkehr mit Hunden) mit Leberechinococcus, der nach einem Fall an Bord eines Schiffes unter schweren, plötzlich aufgetretenen Erscheinungen in das Spital gebracht wurde. Ausser dem deutlich fluctuirenden mächtigen Lebertumor konnten noch 7 nuss- bis eigrosse über das Abdomen zerstreute Geschwülste nachgewiesen werden, welche alle nach den vollkommen verlässlichen Angaben des Mannes erst nach dem Falle aufgetreten waren. Es führt uns dieses zu dem weiteren Punkt, der Möglichkeit multipler Aussaat in Folge Ruptur oder Punction (Hunter), welche zweifellos auch eine symptomatologisch-diagnostische Rolle spielt. Von Hüter und Volkmann wird angegeben, dass bei einigen Fällen nach Erguss unzersetzter Cystenflüssigkeit in die Bauchhöhle Tod bedingt durch multiple Aussaat von Echinococcen eintrat. Krause berichtet über Aussaat von Echinococcen in die Bauchhöhle nach Punction mit Pravaz'scher Spritze (Berliner klinische Wochenschrift 1889. 35). Auch König warnt in seinem Lehrbuch der speciellen Chirurgie in Hinblick auf einen von ihm gesehenen Fall, bei dem nach Punction eine grosse Menge von Echinococcen am Mesenterium entstanden, eben wegen dieser Keimzerstreuung vor der Punction. Auf diese multiplen Echinococceneruptionen wird in neuerer Zeit von Langenbuch und Hoffmann unser Augenmerk gelenkt. (Vergleiche auch Hohl, Verimpfung des Echinococcus durch Punction. I.-Diss., Halle 1892. Madelung Handbuch von Penzoldt und Stintzing, 1896. IV. Bd. p. 177. Lètienne[1].) Die Frage der Möglichkeit multipler Aussaat von Echinococcuskeimen in der Bauchhöhle wird insbesondere sehr eingehend in der „russischen Literatur" verhandelt. Ratimoff (Zur Frage von der multiplen Entwicklung des Echinococcus in der Bauchhöhle. Wratsch 1894. Nr. 38) bekämpft unter eingehender Berücksichtigung der gesammten diesbezüglichen Literatur die Anschauung, dass sich bei Entleerung des Blaseninhaltes in den Bauchfellraum daselbst neue Blasen bilden können und stellt zum Schlusse seiner Abhandlung folgende Sätze auf: 1. Die Lehre von der multiplen Echinococcenentwicklung in der Bauchhöhle in Folge der natürlichen oder künstlichen Zerreissung (Punction) der primären Cyste eines beliebigen Organs ist bis jetzt noch nicht begründet, daher auch nicht annehmbar. 2. Der multiple Echinococcus entwickelt sich in der Bauchhöhle nur primär in Folge der eingewanderten Embryonen. 3. Die Echinococcenembryonen haben eine grosse Neigung, sich im Peritoneum zu verbreiten. 4. wird die extraperitoneale Operation empfohlen. Der

1) Hydat. hépat., sur la migration de l'embryon exacanthe dans les organs: sur le semis des hydat. après la ponction d'un kyste. Méd. mod. Paris 1894.

Ansicht Ratimoff's traten auch andere russische Autoren bei, so Tschistowitsch. Wratsch 1895. p. 1177. Sklifossowski (Die Entwicklung des Echinococcus multiplex. Russische chirurgische Annalen 1895. Nr. 1), ferner Krassnoff und Kolpatschki (ebenda 1896. p. 852). Dem gegenüber hält Alexinski (Experimentelle Untersuchungen über die Verimpfung des multiplen Echinococcus in die Bauchhöhle, Klinik Bobrow, Chirurgie russ. 1898. Nr. 1. Deutsch erschienen im Arch. f. klin. Chir. 56. Bd. 4. H. 1898) daran fest, dass der multiple Echinococcus der Bauchhöhle sich in Folge des Ausflusses der primären Cyste irgend eines Organs entwickele. Die Blasen des multiplen Echinococcus entwickeln sich nach diesem Autor nicht nur aus herausgefallenen Tochterblasen der primären Cyste, sondern auch aus ihren Brutkapseln und Scolices.[1])

Es soll auch an dieser Stelle einer Verwechslung, die sehr leicht zu Irrthümern Veranlassung gibt, gedacht werden, es ist dies nämlich die in manchen Referaten und Berichten u. A. gerade über die russische medicinische Literatur auftretende Verwechslung zwischen „multipel" und „multiloculär". (Näheres darüber wird in einem eigenen Capitel: Geographische Verbreitung, speciell Russland betreffend, gebracht.) — Unter multiplen Echinococcen im gewöhnlichen Sinn verstehen wir die Vielfachheit hydatidöser Echinococcenblasen, es ist somit nur die Mehrheit des Vorkommens gemeint, während der multiloculäre Echinococcus eine eigene Form darstellt.

Es verlohnt sich, den multiplen Echinococcen einige Aufmerksamkeit zu schenken. Der Lieblingssitz des Parasiten beim Menschen ist die Leber, welche jedoch im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Thieren, insbesondere beim Schwein, seltener mehrere oder gar eine grosse Anzahl von Echinococcenblasen beherbergt. Allerdings begegnet man auch beim Menschen gehäufterem Auftreten, aber dann zeigen diese multiplen Echinococcen einen weiteren Verbreitungsbezirk. Unter den ältesten, bekanntesten Fällen ist wohl der von Wunderlich im Archiv für physiologische Heilkunde 1858 beschriebene hervorzuheben; es fanden sich ein kindskopfgrosser hydatidöser Leberechinococcus, dann in der Milz, im Retroperitonealraum, im Netze, hinter dem Coecum, im Douglas'schen Raum 12 Blasen von Apfel- bis Faustgrösse, ferner unter dem Mesenterium des Dünndarms ca. einhalbhundert vertrockneter Echinococcen, mohnkorn- bis bohnengross. Eine hierhergehörige Beobachtung aus älterer Zeit findet sich noch bei Davaine, Mém. soc. biol. 1857; auch Küchenmeister berichtet über 2 derartige von ihm gesehene Fälle. Vergleiche Leuckart, Parasiten S. 801 bis 804. Rohde (Ein Beitrag zur Casuistik multipler Echinococcen. Archiv der Heilkunde, 17. Jahrg. 1876. p. 45) sah Leber, Herz, Lunge, Milz und Peritoneum befallen, ausserdem wies er Echinococcen innerhalb der Lymphgefässe nach und zeigte mithin, dass auch der einfache, nicht nur der multiloculäre Echinococcus innerhalb der Lymphbahnen zur Entwicklung gelangen könne. Tokarenko (Der Echinococcus in Russland und die Lehre von seiner multiplen Entwicklung

1) (Anmerk. bei der Correctur.) Aus allerjüngster Zeit liegt eine hier einschlägige werthvolle Arbeit aus der Rostocker chirurg. Klinik (Garrè) vor: Riemann, Ueber die Keimzerstreuung des Echinococcus im Peritoneum. Bruns Beitr. z. klin. Chirurgie. XXIV. 1899. 1. H. S. 187.

(russ.). Petersburg 1895) hat im Anhange zu seiner Abhandlung eine tabellarische Zusammenstellung über 160 Fälle von multiplen Echinococcen geliefert. In derselben wurden unberücksichtigt gelassen die Fälle von O'Daly, Szyman, Dissert. 1853. Danlos, Thèse de Paris 1879. Masseron, Des kystes hydatiques multiples de la cavité abdominale. Thèse de Paris 1881. Burchhardt, Stuttgart 1884. Albert, Thèse de Paris 1887. Weber, I.-D. Kiel 1887. Ferner Westhoff, Deutsche medicinische Wochenschrift 1892. Nr. 41. (Obwohl in Greifswald, woher die Mittheilung stammt, Echinococcen ungemein häufig sind, kommen dort multiple sehr selten vor.) Aus neuester Zeit erscheinen in der Literatur derartige Mittheilungen u. A. von Schultze 1894. Galisch, I.-Diss. Berlin 1895. Page Harlan, Medic. Record. New-York 1895. Nr. 12. Clado, Kyst. hydat. multipl. Progr. méd. Vermorel. Pauchet. Isidor. Mayet, Bull. de la soc. anat. 1895. Caneva Zanini, Boll. d. clin. Milano 1896. Ailora, Giorn. acad. medica di Torino 1895. Spencer, London 1897. Scholtz (aus dem Hamburger Krankenhaus). Prochownik, Hamburger ärztl. Verein. Münchn. med. Wochenschr. 1897. Nr. 8. Barbarin, Soc. franc. anat. 10. Februar 1899.

Von besonderer Bedeutung für die Diagnose von Hydatidencysten und von hohem Interesse für die Pathologen, Chirurgen und Internisten sind die Durchbrüche solcher Cysten in die verschiedenen Canalsysteme und die Möglichkeit der Entleerung des Cysteninhaltes mit seinen characteristischen Bestandtheilen nach aussen.

Solche Durchbrüche in die verschiedenen Körperhöhlen, durch das Zwerchfell in die Pleurahöhle, Lungen, Bronchien, Magendarmcanal, Blase. Genitalien, dann direct durch die Bauchdecken nach aussen beschrieben zahlreiche Autoren: Barrier, Bouillet, Bech, Divey, Duclaux. Dolbeau, Mauny, Reymondon, Heller, Pascal, Mayor, Katz, Freyer, Sensini, Fowler, Morice, Moxon, Duvernoy. Conti, Liandier, Lancereaux, Granier, Berthaut, Lewis. Legrand, Cayla, Lind, Barbilon, Delgrange, Güterbock. Stokes, Bohn, Ortiz-Coffigny, Westerdyk, Bumke, Olejnikow, Dimitrejew, Robertson, Krummacher, Schmalfuss, Wika-Czarnowski, Kétli, Ruhmer, Schiefer, Rosen. Most (D. Zeitschr. f. Chirurgie 48. Bd. p. 174), Burnet, Girode. O'Daly, Letourneur, Verjeus, Standford, Parmain (Thèse de Paris 1880. Casuistik über die verschiedensten Durchbrüche), Cadet. de Gassicourt, Lindner, Henczynski, Posner, Mauny (Etudes sur les ruptures intraperitoneal des kystes hydatiques. Thèse de Paris 1891). Eberson, Riemann, Garrè. Dann Jahrbuch der Wiener Krankenanstalten 1896. Herr Professor Pommer führt in seinen Vorlesungen eine von ihm in Graz gemachte hierhergehörige Beobachtung von anfallsweisem Abgang zahlreicher Echinococcenblasen durch den Harn an. Im Index Catalogue, Vol. VI. 1885. p. 534 und 535 findet sich die ältere Literatur über Hydatidendurchbrüche nach den einzelnen Organen geordnet.

Für die Diagnose durchbrechender Leberechinococcen kann mitunter ein eigenartiger Geruch des Erbrochenen verwerthet werden. Eich-

horst[1]) beobachtete in 2 Fällen einen starken, angenehm aromatischen Geruch, ähnlich frischem Pflaumenmus bei Leberechinococcen, nachdem die Membranen führende Flüssigkeit einen Tag gestanden. Es zeigte sich, dass dieser Geruch den Echinococcenmembranen eigenthümlich war. Dieser Verfasser spricht vom Auftreten eines specifischen Geruches, direct von einem „Echinococcengeruch." Beim 2. Fall konnte man sich überzeugen, dass dieser characteristische Geruch von ganz erheblicher diagnostischer Bedeutung sein kann. Ein 39jähriger Kranker mit einem lange Zeit zweifelhaften Leberleiden erbrach Echinococcenblasen, welche deutlich den characteristischen Geruch darboten, nach einiger Zeit nahm die Exspirationsluft den vollständig gleichen Geruch an, und nachdem dies mehrere Tage angehalten, hustete der Patient eine ganze Menge von Echinococcenmembranen aus. Ueber die gleiche Erscheinung berichtete mir mündlich Herr Dr. Bresciani.[2]) Ein Bauer in den mittleren Lebensjahren wurde unter den Krankheitserscheinungen einer Pleuritis exsudativa behandelt. Gelegentlich eines Rausches fiel der Patient auf die rechte Seite, erbrach hierauf und hustete dann grosse Mengen von Membranen und Blasen aus. Das Erbrochene und Ausgehustete liess beim Stehen einen höchst auffallenden Geruch nach Pflaumenmus erkennen. Eine interessante hier einschlägige Mittheilung liegt von Reuberling (Ueber Spontanheilung von Leberechinococcen, I.-Diss. 1894) vor. Ein Leberechinococcus war in die Lunge perforirt und spontan zur Heilung gekommen. Das Sputum des Kranken hatte einen aromatischen, jasminartigen Geruch, ähnlich dem von Indol in alkoholischer Lösung. Reuberling lässt es dahingestellt, ob dieser Indolgeruch des Sputums diagnostisch verwerthbar sei. Wenn Reuberling sagt: „Der Geruch ist also nicht etwa beweisend für Vorhandensein von Echinococcencysten, sondern deutet jedenfalls auf Zerstörung von Lungengewebe hin", so möchte ich zu bedenken geben, dass man dann einen solchen viel häufiger bei den verschiedensten Ulcerationsprocessen der Lunge wahrnehmen müsste. —

Die diagnostische Bedeutung eines „ockergelben Sputums" für die Diagnose der Perforation eines Leberechinococcus in die Lungen würdigt Leyden (Demonstration eines ockergelben Auswurfs. Verhandl. des Vereins f. inn. Medicin. Sitzung 5. Januar 1885. Deutsche medic. Wochenschr. 1885 Nr. 3. S. 44) einer ausführlichen Besprechung und vermuthet, dass auch eine Beobachtung, welche von Renz stammt, die Leyden in einem Aufsatz über Lungenabscesse in Volkmann's Sammlung klin. Vorträge Nr. 114 und 115 1877 anführt, auf einem ähnlichen Zusammenhang beruhe.

Guttmann theilte im gleichen Verein (Sitz. 19. Januar 1885, ibidem S. 77) einen analogen Fall vom Jahre 1881 aus dem Krankenhaus Moabit mit. —

Lenhartz, (ärztl. Verein in Hamburg. Sitzung 18. April 1899. Münchener medic. Wochenschr. 1899. Nr. 17. S. 577) stellte eine

1) Zur Diagnose durchbrechender Leberechinococcen. Zeitschr. f. klin. Medic. XVII. 1890. Suppl.-Heft. p. 27.

2) Siehe Posselt, Der Echinococcus multilocularis in Tirol. Deutsches Arch. f. klin. Medic. 59. Bd. p. 8. Sonderabdruck. Verlag Vogel, Leipzig 1897.

61 jährige Frau vor, die mit Verdichtungserscheinungen im rechten Unterlappen, amphorischem Athmen und ockergelben Sputum im November 1896 in's Krankenhaus kam (s. auch biolog. Abth. des ärztlichen Vereins in Hamburg, Sitzung 12. Januar 1897.) „Aus der Beschaffenheit des Sputums wurde die Diagnose auf Spontanperforation eines Leberechinococcus in die Lunge gestellt. Resection der V. Rippe in der rechten vorderen Axillarlinie. Eröffnung einer kleinfaustgrossen Caverne, in die drei bleistiftdicke Bronchien von oben her hineinragen. Es besteht eine Lungen-Leberfistel, die in die Leberechinococcenhöhle führt. Die Ausheilung gelingt durch subdiaphragmatische Resection. Die Frau ist jetzt im besten Gesundheitszustande." Diese Färbung des Sputums wird auch von Lenhartz als characteristisch angesehen.

[Nebenbei kann auch bezüglich der mikroskopischen Untersuchung des Auswurfs angeführt werden, dass Leichtenstern (Ueber Charcot-Robin'sche Krystalle in den Fäces etc. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 25) bemerkt, er habe bei 3 Kranken im Auswurf neben Echinococcusblasen (Haken und Chitinmembranen) stets reichliche Charcot'sche Krystalle angetroffen.]

Während beim hydatidösen Blasenwurm der verschiedensten Organe Spontandurchbrüche in die Körperhöhlen und nach aussen eine recht häufige Erscheinung sind, zeichnet sich der vielfächerige durch die enorme Seltenheit eines derartigen Vorkommens aus.

Eher begegnet man bei demselben Hineinwuchern und Durchbrüche in die kleinen Canalsysteme der Leber oder in die Gefässe der Nachbarschaft, welches Verhalten, von geringerem klinisch-diagnostischen Werth, a. O. ausführlicher abgehandelt wird. Ueber eine ungemein feine Leber-Lungenfistel in Folge Alveolarechinococcus berichten Rapp-Buhl (Würzburger Diss. 1867 und Annalen der Münchner Krankenhäuser II. Bd.). Predtetschenski (Medicinsk. obosrenje 1895. Nr. 10 russ.) sah einen aus vielkämmerigem Echinococcus entstandenen und in die rechte Lunge perforirten Leberabscess. Bei dem mehrerwähnten Fall Zinn aus der jüngsten Zeit dürfte die Perforation unschwer mit dem vor Kurzem stattgebabten Unfall (Sturz auf die rechte Seite) in Zusammhang zu bringen sein. Ueber Spontandurchbruch des Echinococcus multilocularis nach aussen kam mir eine private Mittheilung von Herrn Bezirksarzt Dr. N. in Mindelheim, Bayern, zu (siehe Posselt, die geograph. Verbreitung des Blasenwurmleidens etc.) ferner konnte ich bei einem im Gebiete des Unterinnthals vorgekommenen Fall nachträglich eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose in dieser Richtung stellen. Die Beobachtung Leflaive's (Kyste hydatique du foie à développement exogéne. — Ouverture spontanée à l'epigastre. Communic. à la société. anat. s. 23. Jul. 1886. Le Progrès Médic. 1886. 25. Dec.) nimmt eine gesonderte Stellung ein, indem es sich dabei um einen derartigen Spontandurchbruch eines vom Verfasser nicht als multiloculären, sondern exogen proliferirend angesehenen Echinococcus nach aussen handelt.

Solche Durchbrüche, speciell nach aussen, erlangen einen hohen diagnostischen Werth; diese Möglichkeit erleichtert das Erkennen der Krankheit durch Nachweis der direct oder indirect nach aussen

entleerten Gebilde (Blasen und Membranen, event. mikroskopischer Befund von Haken, Chitinhäutchen, Scolices). In dieser Hinsicht sind demnach derartige Beihilfen für das Erkennen der alveolären Form des Parasiten ungleich seltener und ist auch deswegen die Diagnose wiederum erschwert. — Die pathologisch-anatomischen Verhältnisse der vielkämmerigen Blasenwurmgeschwulst bringen es mit sich, dass bei derselben ein peripheres Wuchern nach Art maligner Neoplasmen und centraler Zerfall, Cavernenbildung eintritt, hingegen die im Stroma selbst fest eingefügten Bläschen mit ihren vielfachen Verzweigungen durch die Ulcerationsprocesse wohl einer regressiven Metamorphose und dem Zerfall anheimfallen, bei einem event. Durchbruch jedoch nicht oder nur sehr schwer zum Abgang gelangen, während beim hydatidösen Echinococcus beim Durchbruch sich die Hydatidencystenflüssigkeit mit den in ihr suspendirten characteristischen grösseren Blasen entleert, aus deren Anwesenheit an und für sich die Diagnose gesichert erscheint.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch hier auf einen bereits berührten Irrthum aufmerksam machen, dem man in der Literatur begegnet, dass nämlich das multiple Vorkommen solcher abgehenden Blasen als multiloculärer Echinococcus aufgefasst wird. So berichtet z. B. Birnbaum (Ein Fall von vielkammeriger Echinococcengeschwulst als Geburtshinderniss. Amtlicher Bericht über die Versammlung der Naturforscher und Aerzte 1864. Giessen 1865. XXXIX. p. 246 bis 248) über Abgang von 6 bis 8 „taubeneigrossen", länglichrunden Blasen; aus der angegebenen Grösse und der sonstigen Beschreibung geht zweifellos hervor, dass es sich um einen gewöhnlichen Echinococcus mit Tochterblasen gehandelt. Dasselbe gilt von einigen Angaben in der russischen Literatur, auf welche ich a. O. bei Besprechung der geographischen Verbreitung zurückkomme.

Unter mächtiger Spannung steht mitunter die Echinococcenflüssigkeit; ausnahmsweise kann dieses auch statthaben bei der Jauchehöhlenbildung der multiloculären Art, wie dies Fall VIII u. C. und der Fall Bernet lehrt. Es kann sich treffen, dass Hydatidencysten kein Ergebniss bei der Probepunction liefern, für solide Tumoren gehalten werden und doch Flüssigkeit unter grosser Spannung enthalten, wobei jedoch wegen der Dicke der Wandung (Schwielenbildung) Fluctuation mangeln kann. So berichtet Sonnenburg (Freie Vereinigung der Chirurgen Berlins. 96. Sitzung. Centralbl. f. Chir. 1898. Nr. 42) über zwei derartige Beobachtungen. Bei dem einen Fall flogen nach unbedeutendem Ritzen mit dem Messer unzählige kleine Blasen, die unter bedeutender Spannung in dem von mächtigem dicken Schwielengewebe umgebenen Sack eingeschlossen waren, mit grosser Gewalt bis an die Decke des Operationssaales; viele derselben trafen den Operateur ins Auge, dort sofort Bluterguss erzeugend.

Dem Verhalten des Harns bei vorliegender Lebererkrankung

Tabellarische Uebersicht über die Harnverhältnisse in Bezug auf tägliche Menge, Ausscheidung der festen Bestandtheile und des Harnstoffs bei Echinoc. multiloc. nach Eigenbeobachtungen.

Casuistik Geschlecht	Alter	Datum	Körpergewicht	24 st. Harnmenge	spec. Gew.	Feste Bestandtheile in 24 Stunden	Auf 1 kg Körpergew. in 24 St.	Auf 100 kg Körpergew. in 1 Stunde	Gesammt-N (24 St.)	Auf 1 kg Körpergew.	Harnstoff (24 St.)	Auf 1 kg Körpergew. in 24 Stunden	Anmerkungen
XIII. w.	35 J.	8.—9. IV. 1895	53	3270	1011	83,8	1,58	6,58	17,98	0,34	38,55	0,73	auf 1 kg Körpergew. in 24 St. 61,7 ccm. 1 kg Körpergew. in 1 St. 2,5 ccm.
		12.—13. VIII.	54	3200	1011	82	1,5	6,2					pro 1 kg u. 1 St. 2,46 ccm.
		15.—16. IX.	52	3800	1007	65,8	1,2	5					pro 1 kg u. 1 St. 3 ccm Harn.
XIV. m.	53 J.	23.—24. X. 1895	54	3350	1016	124,6	2,3	9,58					pro 1 kg. u. 1 St. 2,58 ccm Harn.
		22.—23. XII.	61	1800	1023	96	1,57	6,5			36	0,59	
		16.—17. I. 1896	60	1800	1022	92	1,53	6,4	19,48	0,325	35,87	0,598	
XV. w.	38 J.	16.—17. XII. 1895	61	1650	1017	65,3	1,07	4,5			24,7	0,4	Ascites!
		22—23. XII.	61	2400	1016	75	1,23	5,1			28,8	0,47	pro 1 kg u. 1 St. 1,64 ccm.
XVI. m.	53 J.	3.—4. II. 1896	57,5	2400	1022	120	2,08	8,66			31,2	0,54	pro 1 kg u. 1 St. 1,73 ccm.
		5.—6. II.	58	1970	1020	90	1,55	6,45					
XVII. m.	58 J.	10.—11. I. 1897	69	3900	1006	54,5	0,78	3,25					pro 1 kg. u. 1 St. 2,35 ccm.
		11.—12. I.	„	2650	1009	55,5	0,8	3,3			17,2	0,25	
		12.—13. I.	68	3310	1009	69,4	1,02	4,25	12,7	0,175	24,2	0,35	
		4.—5. III.	66,5	4230	1005	49,3	0,74	3					Nucleoalbumin +. Diazoreact. +.
		13.—14. III.	66,5	4900	1005,3	60,5	0,91	3,79			17,64	0,26	pro 1 kg. u. 1 St. 3,06 ccm.
		3.—4. V.	64	3000	1006	42,2	0,66	2,75					(Hochgradige körperliche Schwäche, Schlafsucht.)
XIX. w.	33 J.	30. VI.–1. VII. 1897	53,5	1720	1020	80	1,49	6,2	17,4	0,325	36	0,67	pro 1 kg u. 1 St. 1,34 ccm.
		9. VII.—10. VII.	53	1500	1017,5	61	1,15	4,8					
		16. VII.—17. VII.	52,5	1450	1021	70,9	1,35	5,6					
XX. m.	43 J.	12. VI.–13. VI. 1898	51,5	2670	1010,5	65,3	1,26	5,3					Indicanreaction negativ. pro 1 kg u. 1 St. 2,16 ccm.
		27. VI.–28. VI.	51,5	2900	1012	81	1,57	6,5			35,25	0,68	„ 1 „ „ 1 „ 2,34 „
		5. VIII.—6. VIII.	51,2	1950	1019	85	1,66	6,5			27,3	0,53	

wurde bis jetzt überhaupt keine besondere Beachtung geschenkt, wie mir scheint mit Unrecht.

Die folgenden Auseinandersetzungen sollen darthun, dass die Harnverhältnisse beim Echinococcus multilocularis von allgemein pathologischem Interesse sind und auch in diagnostischer Hinsicht nicht unberücksichtigt bleiben dürfen.

Zunächst wollen wir die tägliche Harnmenge und die Ausscheidung der festen Substanzen besprechen.

Bei Vergleich der mittleren Urinmenge und dem Körpergewicht kommt Thomas (Anleitung zur Harnanalyse etc. II. Abth. p. 206) zu dem Schluss, dass 1 kg Erwachsener in der Stunde durchschnittlich 1 ccm Urin entleert. Nach demselben Autor berechnet sich bei einer mittleren täglichen Urinmenge von 1400 bis 1600 ccm eine mittlere tägliche Entleerung von 55 bis 65 gr fester Bestandtheile des Urins. In der Stunde entleeren durchschnittlich 100 kg Mann 4,1 gr feste Theile.

Nach Vorausschickung dieser Daten werden die Verhältnisse, wie sie in 7 Fällen unserer Casuistik vorlagen, aus beigegebener tabellarischer Zusammenstellung leicht ersichtlich. Die Erkrankung betraf 3 weibliche Individuen in den 30er, und 3 männliche Individuen in den 50er und 1 in den 40er Lebensjahren.

Aus dieser Zusammenstellung lässt sich entnehmen, dass bei 6, somit fast allen Fällen, eine Vermehrung der täglichen Harnmenge, bei 4 derselben einhergehend mit einer gegen die Norm vermehrten Ausscheidung der festen Bestandtheile zu bemerken war, wobei nicht vergessen werden darf, dass es sich noch dazu um 3 „ältere“ männliche und 3 „weibliche“ Individuen, bei denen bekanntlich beide Werthe geringer als bei mittleren erwachsenen Männern zu sein pflegen, handelt.

Zumeist trat eine „klare Polyurie“ auf, nur höchst vereinzelt traf man einen getrübten Harn an. Wie aus den Krankengeschichten ersichtlich ist, bewegten sich die Harnmengen gewöhnlich zwischen $2^1/_2$—$3^1/_2$ l; Mengen von 4—5 l konnten mitunter constatirt werden. — Eine nur zeitweise vermehrte Urinausscheidung liess sich ausserdem bei dem durch Probepunction festgestellten Fall II nachweisen.

Sogar bei dem mit starkem Ascites vergesellschafteten Fall XV war die Harnmenge öfters innerhalb der Norm, häufig allerdings vermindert, nach der Punction des Ascites, bei der nur die Hälfte bis kaum $^2/_3$ der Ascitesflüssigkeit entleert werden konnte, nicht unbeträchtlich vermehrt. Selbst als sich wieder bald ein rasches Wachsen des Ascites bemerkbar machte, verblieben trotzdem die

Harnmengen bei dieser Frau auf ziemlich hohen Werthen (2000 bis 2800 ccm).

Die bei Fall XIV, einem 53jährigen Bauer, wochenweise anhaltende 5 und sogar über 5½ l betragende Ausscheidung bei verhältnissmässig hohem specifischen Gewicht und die gesteigerte Esslust gab Veranlassung zur Untersuchung auf Diabetes mellitus oder alimentäre Glykosurie, was bei einer Leberaffection nicht undenkbar wäre. Das negative Ergebniss fand bereits krankengeschichtliche Erwähnung.

Während der Perioden gesteigerter Schweisssecretion verringerte sich naturgemäss diese sonst erhöhte 24stündige Harnmenge.

Es braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden, dass sich das erwähnte Verhalten des Harns auf jene Zeitabschnitte bezieht, in denen die Kranken noch körperlich kräftig waren und keine Complicationen bestanden; bei im späteren Verlauf eintretender Kachexie und Darniederliegen der Herzkraft sanken natürlich die Harnmengen.

Ein Fall unserer Beobachtung lehrt, dass bei der übrigens ungemein seltenen, nach Art der Laënnec'schen Lebercirrhose verlaufenden, der portalen Form Liebermeister's der parasitären Bildung, Oligurie vorgefunden werden kann, worin diese auch mit der correspondirend genannten Erkrankung übereinstimmen würde.

Einen allgemein und ausnahmslos giltigen Schluss aus dem Verhalten des Harns zu ziehen wäre vielleicht etwas zu weit gegangen. Es soll mit dem Hinweis auf das häufige Vorkommen von Polyurie[1]) bei der mit schwerem Icterus vergesellschafteten Form gesagt sein, dass durch dieses gewiss eigenartige Verhalten ein diagnostischer Mitbehelf geliefert wird, der besonders in zweifelhaften, nicht complicirten Fällen Wichtigkeit erlangen kann.

In der Literatur finden wir nur selten Angaben über länger beobachtete Harnausscheidung. Da meistens die Kranken erst in einem sehr vorgeschrittenen Stadium und in kachectischem Zustand Spitalshülfe aufsuchten, ist aus den Angaben nicht viel zu ersehen.

Ueber vermehrte Harnausscheidung berichten, ohne jedoch darauf Gewicht zu legen, blos Morin (1875) und Mangold (1892).

Der mit Diabetes complicirte Fall von Kränzle (1880) kommt natürlich nicht in Betracht.

1) Im Index Catalogue fand ich eine Arbeit verzeichnet, die mir leider trotz vieler Bemühung nicht zugänglich war: Pollak, Echinococcus and polyuria. St. Louis Med.-Surg. Journ. 1881. 492—498.

Die Tagesquantität betrug bei der 19jährigen Kranken Morin's 2500 ccm, und bei der 37jährigen Kranken Mangold's durch längere Zeit hindurch 3 l, auch in späteren Stadien noch 2200 ccm. Die erstgenannte Tagesquantität wurde auch vor der Verabreichung eines Diureticums constatirt.

Diese beiden Beobachtungen sprechen umsomehr für die Bedeutung der 24stündigen Harnausscheidung bei vorliegender Erkrankung, als sie ganz analoge, vollständig uncomplicirte Fälle, gleich unseren, ausserdem weibliche Kranke betreffen. Hayem (1869) beobachtete bei einem Falle trotz gleichzeitig mitbestehender Cirrhose reichliche Urinausscheidung.

Nicht mindere Beachtung, wie die tägliche Harnmenge, verdient die Gesammtstickstoff- und Harnstoffausscheidung beim Echinococcus multilocularis.

Wie die übersichtliche Zusammenstellung beweist, ist die 24stündige Gesammtstickstoff- und Harnstoffausscheidung bei den Fällen unserer Beobachtung eine reichliche, der Norm zum Mindesten entsprechende.

Bei einer 35jährigen Frau mit 53 kg Körpergewicht ist eine tägliche Gesammtstickstoffmenge von 17,98 rund 18 gr, und 38,55 gr Harnstoff entschieden hoch zu nennen. Auch die für die vier anderen Kranken gefundenen Werthe von 25—36 gr Harnstoff sind als in die gewöhnlichen Grenzen fallend zu betrachten. Bei dem 58jährigen Mann (XVII) von grosser, jedoch hagerer Statur, der von Haus aus sehr schwächlich war und in seinem Ernährungszustand herabkam, waren allerdings mehrere Male blos Harnstoffwerthe von 17,5 zu verzeichnen. Immerhin erhoben sich dieselben auch bei diesem Individuum des öfteren auf 24 gr und darüber.

Der gesunde erwachsene Mann entleert bei einer Gesammtmenge von 25—32 gr Harnstoff auf 1 kg Körpergewicht 0,37 bis 0,60 gr Harnstoff (Vogel). Geringer ist die Ausscheidung beim weiblichen Geschlecht.

Die wiederholte Untersuchung dieses Verhältnisses der täglichen Harnstoffmengen zum Körpergewicht bei der 35jährigen Frau (XIII) ergaben übernormale Werthe. Bei einer 24stündigen Menge von 3270 ccm Harn und 38,55 Harnstoff entfielen auf 1 kg Körpergewicht 0,73 gr Harnstoff.

Hochnormale Werthe zeigten auch die Fälle XIV mit 35 gr und 0,60 pro 1 kg, und XV, 38jährige Frau mit bedeutendem Ascites! 28,8 gr und 0,47 gr auf 1 kg Körpergewicht; XVI 35 gr und 0,60 gr auf 1 kg; XIX 36 gr und 0,67 auf 1 kg. Fall XVII

zeigte allerdings etwas weniger Harnstoff, jedoch auch noch Werthe die innerhalb der gewöhnlichen Grenzen fallen. 24,2 und 0,40 auf 1 kg Körpergewicht; XIX 36 gr (53,5 kg Körpergewicht), auf 1 kg Körpergewicht entfallen in 24 Stunden 0,64 gr; XX 35,25 gr (51,5 kg Körpergewicht), auf 1 kg kommen sonach in 24 Stunden 0,68 gr.

Bezüglich der NH_3-Stickstoffwerthe muss bemerkt werden, dass die für Beobachtung XIV und XVI durch Berechnung aus der Differenz des Gesammt-N einer- und Alloxurkörper + Harnstoff-N andererseits gefundenen Werthe zu gross sind.

Directe Bestimmungen nach Schlössing rectificirten diese Werthe. Es konnten für beide Beobachtungen Werthe, die von der Norm nicht sonderlich abwichen, bestimmt werden.

Das für Lebererkrankungen nicht unwichtige Verhältniss des NH_3-Stickstoffs zum Gesammtstickstoff schwankte zwischen 4,3 und 5,7 : 100.

Bei Fall XIII betrug der NH_3-Stickstoff 0,7 gr, Gesammt-N 18 gr. — Das angegebene Verhältniss sonach 1 : 25,7 = 3,9 : 100. Das Verhältniss Ammoniak : Harnstoff 3,8 : 100.

Für Beobachtung XVII ergab die directe NH_3-Bestimmung 0,328, rund 0,33. Ammoniak-N : Gesammt-N = 1 : 44,7 = 2,2 : 100.

Stadelmann führt als die der Norm entsprechende Verhältnisszahl von Ammoniak zu Harnstoff 2,8 : 100 an; nach Weintraud lässt sich das Verhältniss von Ammoniak-N : Gesammt-N durch 3,5—5 : 100 ausdrücken.

Es resultirt demnach für unsere Fälle im Allgemeinen eine absolut und relativ etwas vermehrte Ammoniakausscheidung.

Aber weder dieses Verhältniss noch das der einzelnen Stickstoffcomponenten[1]) des Harns zu einander geben irgend einen verwerthbaren Anhaltspunkt für die parasitäre Leberaffection.

Die reichliche Ausscheidung der Chloride steht in Zusammenhang mit der genügenden Nahrungsaufnahme und dem guten Kräfte- und Ernährungszustand und könnte auch in diagnostischer Hinsicht insofern von Belang werden, als die Chloride beim Krebs in Folge der Kachexie und des Appetitverlustes stets bedeutend vermindert angetroffen werden, worauf schon Leichtenstern in gleicher Weise wie auf die Abnahme der Harnstoffmenge beim Lebercarcinom hingewiesen hat.

Der beträchtlichen Harnfluth, welche uncomplicirte Fälle von

1) Herrn Doc. Dr. Malfatti sage ich an dieser Stelle für die Ausführung dieser letzteren Untersuchungen den besten Dank.

Echinococcus multilocularis im nichtkachectischen Stadium zeigen, müssen wir umso grössere differentialdiagnostische Bedeutung beilegen, als ja andere Lebererkrankungen ein gegentheiliges Verhalten erkennen lassen.

So haben schon Fabre-Audibert (Gaz. des Hôp. 1878) auf die Oligurie bei Cirrhose und Carcinom hingewiesen. Leichtenstern Ziemssen's Handbuch 1878 bei Lebercarcinom. Abscess und Gelbsucht dagegen waren nach ersteren sogar einige Male Ursache abnorm vermehrter Harnausscheidung. Bei Primärcarcinom der Leber wird auch von Scorna (I.-D. Berlin 1895) auf Oligurie als fast regelmässiges Begleitsymptom aufmerksam gemacht. 3 Fälle hiesiger Beobachtung lehren das Gleiche.

Eine nähere Ausführung verdienen in Bezug auf die Harnausscheidung die atrophische (Laënnec'sche) und die hypertrophische Lebercirrhose.

Darüber, dass bei ersterer Leberaffection Oligurie eine beständige Begleiterscheinung ist, sind wohl die Autoren einig, anders jedoch bei der hypertrophischen Cirrhose, der u. A. Rosenstein (11. Congress f. inn. Medic. 1892) und Eichhorst (Handbuch der spec. Path. und Therapie 5. Aufl., II. Bd., p. 457) vermehrte Diurese zusprechen.

Letzterer Autor sagt in dieser Hinsicht „Der Harn wird bei der hypertrophischen Lebercirrhose im Gegensatz zur portalen in der Regel sehr reichlich entleert."

In Bezug auf die Grösse der Harnausscheidung sind 5 an hiesiger Klinik gemachte Beobachtungen instructiv.

Die beiden oben erwähnten Brüder hatten immer verminderte Diurese (500 bis 800 ccm) ohne hydropische Erscheinungen. Bei der dritten handelte es sich um einen 50jährigen Mann, ebenfalls potator strenuus, bei dem sich zuerst Ascites und erst spät sehr schwere, jedoch wechselnde Gelbsucht entwickelte. Tuberculosis pulmonum deutlich nachweisbar. Leber und Milz mächtig vergrössert. Klinische Diagnose: hypertrophische Lebercirrhose mit abnormen Verlauf. In Folge des früh einsetzenden Ascites und der Diarrhöen hochgradige Harnverminderung. Die Section bestätigte die klinische Diagnose. Der 2. Mann, 58 Jahre alt, zeigte beträchtliche Milz- und Leberintumescenz, hochgradigen, zeitlich variirenden Icterus. Trotz schwerster Gelbsucht bestanden gefärbte Stühle. Tägliche Harnmenge stets vermindert, ebenso der Harnstoffgehalt. Die Nekropsie erhärtete die auf hypertrophische Cirrhose lautende klinische Diagnose, jedoch betraf diese hypertrophische Cirrhose nicht gleichmässig das ganze Organ, sondern war auswählend und combinirt mit Stellen, die den Character der Laënnec'schen Cirrhose zeigten. Zu wiederholten Malen stand ein 41jähriger Kranker, der nur mässige subicterische Verfärbung, nur hier und da deutlicheren Icterus, Leber- und Milzschwellung und schliesslich auch Tuberculosis pulmonum aufwies, an der medicinischen Klinik in Behandlung. Patient ist Schnapstrinker. Nach allen sonstigen

Erscheinungen musste man die Diagnose auf hypertrophische Cirrhose stellen. Von Interesse war nun, dass der Mann immer dann, wenn er sich durch den Spitalaufenthalt erholte, nach länger fortgesetztem Gebrauch von Calomel in refractirten Dosen auch lange nach Aussetzen der Medication eine Zunahme der vorher auf sehr niederem Werth gewesenen Harnmenge, einige Male sogar Polyurie zeigte. [1])

Der Befund reichlicher Gesammt-N- und Harnstoffausscheidung erlangt für die in Rede stehende Leberaffection umsomehr Bedeutung, als andere mit Destruction des Parenchyms einhergehende Erkrankungen des Organs eine Abnahme dieser Werthe, die sehr beträchtlich sein kann, bedingen.

Es würde den Rahmen dieses Aufsatzes überschreiten, wollten wir uns ausführlich über die harnstoffbildende Function der Leber auslassen. Eine endgiltige Entscheidung darüber ist noch nicht gefällt, auch in jüngster Zeit gehen noch die Ansichten aus einander: Kaufmann und V. v. Meister [2]) vindiciren der Leber einen hervorragenden Antheil bei der Harnstoffbereitung. Nach den Thierversuchen des letztgenannten Autors nimmt nach Abtragung von Leberlappen die Gesammtmenge des Stickstoffs ab, das Verhältniss des Harnstoffstickstoffs zum Gesammt-N verringert sich und die Menge des Harnstoffs geht sowohl relativ als absolut zurück. Auch in Bezug auf die Harnstoff- und Gesammt-N-ausscheidung bei cirrhotischen Processen variiren die Angaben. Schon Brouardel [3]) sagt (p. 620): „Sowohl bei der atrophischen als auch hypertrophischen Cirrhose ist die tägliche Harnstoffmenge durch eine ausserordentlich niedrige Ziffer ausgedrückt, selbst bei guter Ernährung des Patienten." Hanot berichtet auch über ungemein niedrige Harnstoffmengen bei der hypertrophischen Form. Auch Dumont-Pallier spricht sich in Bezug auf die hypertrophische Cirrhose in diesem Sinne aus. Ajello und Solaro [4]) fanden bei atrophischer und bei hypertrophischer Cirrhose Abnahme der Harnstoffwerthe. Auch Aufrecht spricht der hypertrophischen Cirrhose eine Harnstoffverringerung zu. Nach Semmola [5]) sei bei constatirter Lebercirrhose die in 24 Stunden entleerte Harnstoffmenge direct zur Stellung einer bestimmten Prognose ausschlaggebend. — „Da die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs mit der Functionsfähigkeit der Leberzellen zusammenhängt, könne man, nach S.,

1) (Nachtrag bei der Corr.) Auch Quinke (l. c.) weiss Aehnliches zu berichten, indem er (S. 402) bei Besprechung der hypertroph. Lebercirrhose sagt: „Beim Urin wechseln Menge und Concentration mit den Zuständen der Verdauung" und „Besserung des Befindens ist zuweilen mit auffälliger Polyurie verbunden".

2) Zur Frage der harnstoffbildenden Function der Leber. Kiewer Universitätsnachrichten 1894, russ.

3) L'uree et le foie. Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1876. p. 373. Im selben Jahr berichtete Martin Hipp (Bull. de la soc. anat. 4. S. I. 675) über beträchtliche Verminderung des Harnstoffs im Harn bei Lebercirrhose.

4) Morgagni 1893. 1 u. 2.

5) Il progresso medic. 1889. 6. 7. 8.

aus der Menge des Harnstoffs auf den Grad der Affection schliessen." Bei 6 Fällen von Lebercirrhose fand Setti die Bildung des Harnstoffs verringert; dasselbe constatirte Audiquier, Quelques considérations sur l'urée et ses variationes dans la cirrhose (Thèse de Paris 1880, Nr. 168), in 10 Fällen. Die hypertrophische Lebercirrhose anlangend, konnten wir in 2 Fällen mit ausgeprägtem und in einem Fall ohne Icterus eine ständige Verminderung der Harnstoffwerthe tief unter der Norm constatiren, zugleich mit Oligurie und periodisch wechselnden Harnmengen. Demgegenüber wären abweichende Angaben anzuführen. Nach Münzer (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac. 33. Bd.) ist bei atrophischer und hypertrophischer Cirrhose, sofern die Nahrungsaufnahme berücksichtigt wurde, weder die absolute Harnstoff- und Ammoniakmenge, noch deren Relativverhältniss wesentlich geändert. Es wäre nach diesem Autor möglich, „dass in jedem einzelnen Organ, je nach der Grösse seines Stoffwechsels die Bildung des Harnstoffs in mehr oder minder hohem Grad vor sich gehen könne". In den Verhandlungen des 11. Congresses für innere Medicin (1892) führt Rosenstein an, dass nach den Untersuchungen von Rutgers und Rinkes die Harnstoffmenge bei hypertrophischer Lebercirrhose der Ernährung entsprechend und selbst mehr als normal befunden wurde. Stadelmann (D. Arch. f. klin. Medic. Bd. 33) hat bei einer Reihe vorgeschrittener Lebercirrhosen, in Anbetracht der meist recht mangelhaften Nahrungsaufnahme, keine besonders geringen Zahlen für die tägliche Harnstoffausscheidung gefunden; Aehnliches berichtet auch Fawitzky (ebenda Bd. 45) und Rieke (I.-Diss. Würzburg 1886). Biezens de Haan (I.-Diss. Leiden 1896) untersuchte in 5 Fällen von Cirrhose den Stoffwechsel und gelangte zu dem Resultat, dass bei reicher Calorienzufuhr N-Gleichgewicht, ja selbst N-Retention bei Cirrhose nicht schwer zu erzielen ist. Die Schwankungen des N-Wechsels sind jedoch träger. Bei Gelegenheit von Stoffwechseluntersuchungen bei acuter gelber Leberatrophie fand Richter (Berl. klin. Wochenschr. 1896. Nr. 21) den sonstigen Angaben entgegen, dass hochgradiger Schwund des Lebergewebes, abgesehen von den Stunden sub finem vitae, keinen nachweisbaren Einfluss auf die Harnstoffausfuhr zu üben braucht. In der Deutung lässt dieser Autor jedoch die Frage offen, „ob die harnstoffbildende Function der Leber eine derart lebenswichtige ist, dass, wo bei schweren Erkrankungen des Leberparenchyms der Tod eintritt, ohne dass diese Function eine bemerkbare Abnahme erfahren hat, das Leben aus anderen Gründen erloschen sein muss, ehe noch die Schädigung Zeit hatte, sich soweit in der Leber zu etabliren, dass eine Abnahme der Harnstoffbildung daraus resultirte". Richter (Vertheilung des Stickstoffs im Harn unter pathologischen Verhältnissen, Charité-Annalen 1897) glaubt auch auf Grund der N-Stoffwechseluntersuchung bei Lebercirrhose zu dem Schluss berechtigt zu sein, dass für die Harnstoffbildung in der Leber, bei Ausfall der Function dieses Organs, in grösserem Umfang, als man bisher angenommen hat, andere Organe vicariirend eintreten können. Nach Schupfer (Die Veränderungen des Stickstoffwechsels bei Leberkrankheiten. Bull. della Soc. Lancis. degli osped. di Roma XVIII. 2. 1898) lasse sich im Grossen und Ganzen sagen, dass selbst bei weitgehenden anatomischen Veränderungen des

Lebergewebes die einzelnen Factoren des N-stoffwechsels (Harnstoff-, Ammoniak-, Harnsäure- und Extractivstoffausscheidung) verhältnissmässig wenig alterirt sind. Die Leberzellen, die noch in normalem Zustand übrig geblieben sind und noch functioniren, übernehmen die ganzen Leberfunctionen und ermöglichen damit das Leben.

Aus dieser gedrängten Skizzirung der Frage lässt sich ersehen, dass z. Z. noch keine völlige Einigung bezüglich der Harnstoffausfuhr bei den einzelnen Lebererkrankungen erzielt ist. Wir möchten uns vielleicht die Sache so zurechtlegen, dass wir sagen: der bei Lebercarcinom in der Regel anzutreffende Befund von Oligurie und Harnstoffverminderung wird zum Theil auf die Schädigung des Leberparenchyms durch das Neoplasma, nicht zum Mindesten jedoch auf die schwere Alteration des Stoffwechsels und die Kachexie überhaupt zurückzuführen sein. Die ziemlich reichliche, mitunter sogar etwas übernormale Ausfuhr von Harnstoff bei der hypertrophischen Cirrhose, insbesondere in früheren Stadien, über die einige Autoren berichten, wäre durch die von Aufrecht gefundene Thatsache, dass bei dieser Leberaffection alle vorhandenen Leberzellen vergrössert sind und eine grössere Anzahl von Kernen enthalten, wie unter normalen Verhältnissen, zu erklären und zwar insofern, als man annehmen könnte, dass in diesen Anfangsstadien durch den gesetzten Reiz die hyperplastischen Zellen zu vermehrter Harnstoffproduction angeregt werden, während im weiteren Verlauf das Parenchym der vergrösserten Zelle durch die Einwirkung der schädlichen Noxe in dieser Thätigkeit erlahmt. Wir sehen ja auch andere Analogien, dass nicht immer Hyperplasie Functionszunahme im Gefolge hat, z. B. bei der sogenannten Dystrophia musculorum hyperplastica.

[Anmerk. Die Arbeit Charrin's, Influence des maladies du foie sur la pathologie du rein et les modifications de l'urine. Semaine médic. Paris 1894 war mir leider nicht zugänglich.]

Die Gründe für das differente Verhalten der Harnmenge und Ausscheidung des Harnstoffs bei Echinococcus multilocularis und anderen Leberaffectionen dürften aus folgenden Ueberlegungen hervorgehen.

Der Parasit wirkt sozusagen wie ein Fremdkörper, er verdrängt blos das Lebergewebe, schaltet durch Druck Partien aus ohne die Parenchymzellen des Organs in ihrer Function zu beeinträchtigen; ja im Gegentheil, es stellt sich durch den gesetzten Reiz und zur Deckung des localen Ausfalles von Lebersubstanz eine Regeneration, eine compensatorische Hypertrophie gewöhnlich des anderen Lappens [1]), also zumeist des linken ein, wodurch reichlich harnfähige Substanzen gebildet werden und sonach reichliche Diurese und Harnstoffausscheidung erwartet werden kann, zumal der Ernährungszustand gut und die Nahrungszufuhr eine reichliche ist.

1) Die compensatorische Hypertrophie beim Echinoc. multil. findet a. O. bei Besprechung der pathol. anatom. Verhältnisse eingehende Würdigung.

Anders jedoch bei allen das Parenchym selbst schädigenden Processen; hier kommt es im gesammten Organ zu schweren Veränderungen und schliesslich zum Untergang zahlreicher Parenchymzellen, wodurch die Bildung genannter Substanzen gehemmt wird und die Abnahme der N-Ausscheidung und der Harnmenge erfolgen muss.

Ein weiteres erklärendes Moment liegt in der Aetiologie cirrhotischer Vorgänge. Der chronische Alkoholmissbrauch führt zu Degenerationsvorgängen im Herzen und Schwächung seiner Triebkraft.

Die im Gegensatz zur atrophischen bei der hypertrophischen Cirrhose anfangs mitunter anzutreffende erhöhte tägliche Harnausscheidung dürfte, wie erwähnt, dem zu Beginn statthabenden Reiz und der Wucherung der Parenchymzellen, nicht minder dem verhältnissmässig länger als bei der atrophischen bestehenden immerhin besseren Kräftezustand und dem Ausbleiben von Ascites und Hydropsien zuzuschreiben sein

Niemayr glaubte für Störungen der Harnsecretion beim Echinococcus multilocularis amyloide Degeneration der Nieren beschuldigen zu können, was jedoch Friedreich vollständig leugnet.

Es wäre auch nicht einzusehen, warum bei einem Processe, der erst in den allerletzten Endstadien zu eigentlicher Kachexie führt, Amyloidbildung Platz greifen sollte.

Ich möchte gleich an dieser Stelle auf einen Umstand aufmerksam machen, der gelegentlich der pathologisch-anatomischen Verhältnisse Besprechung finden wird, es ist dies eine verhältnissmässig häufig zu beobachtende Vergrösserung der Nieren (ohne nephritische oder amyloide Anzeichen), welche ich als Arbeitshypertrophie auffasse.

Von differentialdiagnostisch geringer Bedeutung, aber immerhin bemerkenswerth ist das Verhalten der Indicanausscheidung. Dieselbe verlief meist innerhalb normaler Grenzen, was gegenüber Lebercarcinom in Betracht käme, bei welchem fast stets oder zumindest sehr häufig stark vermehrte Indicanbildung statthat. (Leichtenstern, Ziemssen's Handbuch, VIII. Bd. Hennige, D. Arch. f. klin. Med., Bd. 23. Huppert-Thomas, II. Th. p. 67.)

Die reichliche Harnfluth, die wir fast immer antrafen, gab Veranlassung wiederholt auf Zuckerausscheidung und alimentäre Glykosurie zu untersuchen. Das negative Ergebniss dürfte insofern nicht irrelevant sein, als von verschiedenen Seiten über alimentäre Glykosurie bei Erkrankungen des Leberparenchyms gemeldet wird.

So prüfte Biezens de Haan (Ueber alimentäre Glykosurie bei Leberkrankheiten. Archiv für Verdauungskrankheiten 1898. IV. H. 1) in der Leidener Klinik 29 Fälle von Leberkrankheiten und zwar verschiedene Arten von Cirrhosen und Icterus, 2 Fälle von Carcinom, in dieser Richtung nach Darreichung von 150 gr Rohrzucker mit 18maligem positivem Ergebniss. Strauss (Leber und Glykosurie, Berlin. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 51) konnte dagegen unter 38 Fällen von Lebererkrankungen nur 2 Fälle finden, bei denen auf Zufuhr von 100 gr Traubenzucker eine transitorische Glykosurie eintrat und zwar hatte bei beiden ein Trauma in der Lebergegend stattgefunden. Die Arbeit von Castronovo (La glicosurie aliment. nelle malattie di fegato. Congr. di med. int. 1892. Milano 1893) war mir leider nicht zugänglich. In allerneuester Zeit erschien eine hier einschlägige Arbeit: Bamberg, Untersuchungen über den Einfluss der Leber auf das Zustandekommen der alimentären Glykosurie. I.-Diss. Würzburg 1899. Ueber die Glykosurie bei Leberkrankheiten gehen die Ansichten der Autoren auseinander, so namentlich in Bezug auf die Cholelithiasis (s. hierüber: Naunyn, Der Diabetes mellitus 1898. S. 39, Kausch, Ueber Glykosurie bei Cholelithiasis. Deutsche medicin. Wochenschr. 1899. Nr. 7, Exner, Bemerkungen zur Glykosurie bei Cholelithiasis ibidem Nr. 11 und Nachtrag von Czerny ibidem. Bezüglich Glykosurie und Lebercirrhose s. Quincke (l.c.).

Ueber die Häufigkeit und Hochgradigkeit der Gallenfarbstoffausscheidung gilt das beim Icterus Gesagte. Obwohl Nephritis manchmal als Complication aufgeführt erscheint, so ist Albuminurie bedeutenderen Grades doch selten.

Nach unseren Beobachtungen scheint hinsichtlich der Harnverhältnisse dem Echinococcus multilocularis in nicht complicirten oder zu weit vorgeschrittenen Fällen, im Gegensatz zu anderen Leberaffectionen eigenartig zu sein: eine reichliche Harnabsonderung zugleich mit solcher der festen Bestandtheile und ein verhältnissmässig hoher Harnstoffgehalt.

Zur näheren Orientirung will ich schon hier auf gewisse Thatsachen, die sich auf die Alveolarechinococcenfrage überhaupt beziehen, hinweisen, von denen einige in anderen Sondermittheilungen noch eingehend gewürdigt werden, die zum besseren Verständniss manches hier Gesagten beitragen und die nicht bloss allgemein pathologisches Interesse, sondern speciell auch medicinisch-geographische und diagnostische Dignität beanspruchen. Es lassen sich kurz zusammenfassend nachstehende Sätze aufstellen:

1. In ganz hervorragendem Maasse werden Schafe, speciell „feinwollige", von dem Echinococcus hydatidosus befallen. Für die Weiterverbreitung sorgen als Zwischenwirthe vorzüglich die Hunde, welche cystenhaltige Organe von Schafen fressen; ja in manchen Gegenden sogar mit cystenbeherbergenden Abfällen gefüttert werden.

2. Der Echinococcus hydatidosus kommt beim Menschen im höchsten Grad endemisch in eben den Gebieten vor, in welchen enorm reiche Schafzucht (insbesondere feinwolliger Rassen) herrscht und wo die Schafheerden

von dem Leiden durchseucht sind. Der Reichthum an Hunden kommt indirect und in zweiter Linie in Betracht und steht nicht in dem gleichen Verhältniss zur Ausbreitung. Die so überaus differenten geographischen, klimatischen und sonstigen Verhältnisse in diesen Districten: Island, Mecklenburg, Pommern, Dalmatien und Australien geben einen Fingerzeig dafür, dass die Ursachen für diese Durchseuchung nicht mit solchen in Zusammenhang stehen.

3. Der multiloculäre Echinococcus ist beim Menschen „endemisch" auf ein verhältnissmässig engbegrenztes Gebiet beschränkt, in dem die Schafzucht geradezu verschwindend ist, dagegen ausserordentlicher Reichthum und Dichtigkeit an Rindern herrscht. Zumeist werden von dem Leiden Leute erfasst, deren Beschäftigung Verkehr mit Rindern mit sich bringt.

4. Bei Thieren wurde bis jetzt der multiloculäre Echinococcus nahezu ausschliesslich bei Rindern vorgefunden, während das Vorkommen bei Schafen eine grosse Seltenheit ist.

5. Das Hauptverbreitungsgebiet des Alveolarechinococcus fällt beim Menschen und Rind zusammen.

6. Der gemeinsame Character der Viehhaltung in den weitaus überwiegenden Antheilen dieses Gebietes drückt sich in der Alpenwirthschaft aus und zwar sind es speciell in Tirol gerade die mit Alpen am dichtesten besetzten Gegenden, wo anerkannt auch in den Ställen die grösste Unreinlichkeit bei der Pflege und Betreuung des Rindviehs herrscht. Zwei Factoren spielen also hier eine Hauptrolle: enges Zusammenleben von Mensch und Hausthier und Unreinlichkeit. Ueber letztere und die grossen veterinären Uebelstände gerade in diesen tiroler Gegenden des dichtesten Rinderbestandes, in denen der Alveolarechinococcus zu Hause ist, spricht sich Kaltenegger (Die österreichischen Rinderrassen, Rinder der österreichischen Alpenländer, Wien 1893. 5. Heft S. 159) aus, indem er sagt: „Die Stallwirthschaft im Brixen- und Gross-Achenthale sucht, bis auf einige rühmliche Ausnahmen, an Schmutz wohl ihresgleichen. Das Vieh steht daselbst nicht selten auf meterhohem, schlammartigem Streumist, welcher häufig erst dann entfernt wird, bis die Thiere mit Kopf und Rücken an die Stalldecke streifen . . ."

Schon Klebs bringt das Beschränktsein der multiloculären Form auf Süddeutschland und die Schweiz ohne nähere Begründung mit dem Ueberwiegen der Rindviehzucht in diesen Bezirken in Zusammenhang. So allgemein gehalten können wir jedoch diesen Satz nicht gelten lassen; es müssen ausser den bereits skizzirten Verhältnissen noch andere Umstände herangezogen werden, unter diesen nehmen die besonderen Rassen eine hervorragende Stelle ein. Im Verbreitungsgebiet des Echin. multiloc. in Bayern und Württemberg herrscht vor Allem der Simmenthalerschlag, dann aber auch dieser vermischt mit Braun- und Grauvieh vor. In den befallenen Gebieten Tirols und zwar im Unterinnthal der Pinzgauerschlag, dann die Mischung mit Miesbacher- und Simmenthalerschlag, in der 2. Gegend, dem Pusterthal: der Pinzgauer- vermischt mit dem Pusterthalerschlag. Hauptsächlichster Viehverkehr zwischen den nordosttiroler Gebieten mit Südbayern und Südwürttemberg und umgekehrt." Hier ist auch der Ort darauf hinzu-

weisen, dass unbedingt auch für das Vieh eine getrennte Statistik für den hydatidösen und multiloculären Echinococcus aufzustellen ist und dass ganz besonders bei letzterem nach dem Acquisitionsort gefahndet werden muss.

Ein durchgreifender Unterschied liegt in dem ganzen Character der Viehhaltung in den Gebieten des hydatidösen und multiloculären Echinococcus; in den weitausgedehnten Districten Islands und Australiens und in den Ebenen Pommerns und Mecklenburgs, wo die grossen Schafzüchtereien bestehen, ist ein enges Zusammenleben mit den Thieren ausgeschlossen, nicht jedoch ein solches mit den zum Hüten unbedingt nöthigen Hunden, den Zwischenträgern der Tänie. Sollte in diesem differenten Verhalten nicht vielleicht ein Hinweis auf verschiedenes biologisches Verhalten beider Formen (Autoinfection bei Rindern) gegeben sein? Was im Grossen von den Verbreitungsbezirken gilt, sehen wir im Kleinen auch für Tirol zu Recht bestehend. Zu den bereits berichteten Fällen von Echinococcus hydatidosus aus dem Gebiet von Südtirol, nördlich vom Gardasee, wo insbesondere vor einigen Jahrzehnten eine sehr bedeutende Schafzucht herrschte, können wir noch zwei hinzufügen. Unter diesen Fällen betrafen vier Leute, von denen ausdrücklich bemerkt wurde, dass sie viel mit „Schafen" zu thun hatten, Kleinbauern und Schafhirten.

Diese für das Verständniss allgemein-pathologischer und äusserer Umstände dienende Abschweifung führt uns zur Besprechung der Beschäftigung[1]) der an dem Alveolarechinococcus Erkrankten.

Es muss vor Allem festgestellt werden, dass das Hauptcontingent der Erkrankungen die „bäuerliche Landbevölkerung" stellte.

1) Eines gewissen Interesses entbehren auch nicht sonstige Erfahrungen über den Beruf der an Echinoc. hydatidosus Erkrankten. So weist bereits Frerichs darauf hin, dass nach den Erfahrungen von Budd Seefahrer nur ausnahmsweise an Leberhydatiden leiden, was wiederholt in Abhandlungen citirt wird. Der Mangel an Verkehr mit Hunden kann hier unschwer als Grund vermuthet werden. Eben in Hinblick auf diese Thatsache möchte ich an dieser Stelle einiger Fälle, Matrosen und Schiffer betreffend, gedenken. Einen auch in anderer Beziehung bemerkenswerthen Fall, wo der Träger des Parasiten ein Matrose war, finden wir unter 7 Beobachtungen Lihotzky's. (Deutsche Ztschr. f. Chirurgie. Bd. 23.) In Amerika, woselbst bei den Einheimischen das Blasenwurmleiden eine entschiedene Seltenheit ist (s. a. O.), sah Leidy (Synops of Entozoa etc. Philadelphia) die Krankheit bei einem englischen Matrosen. In der mecklenburgischen Sammelforschung von Madelung begegnen wir 2mal derartigem Zusammentreffen und zwar bei Fall 70, 27—30jähriger Matrose aus Rostock, geboren in Schweden (Gies (Op.) — Rostock), der 1876 beobachtet wurde, ferner Fall 118, ein 1883 von Dierling in Rostock behandelter Schiffszimmermann, bei dem der Leberechinococcus in die rechte Lunge perforirt war, so dass es zum Auftreten von Blasen im Sputum kam. Wilms (Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1898, s. d.) Kranker war ein 20jähriger Seemann aus Nordhausen. Einer mir zugekommenen Privatmittheilung von H. Dr. Dorfwirth (Ried, Oberösterreich) zufolge beobachtete derselbe als einzigen Echinococcus-Fall, über den noch a. O. Mittheilung gemacht wird, einen Mann, der durch eine lange Reihe von Jahren auf Schiffen beschäftigt war.

Aus der Literatur und dem Ergebniss unserer Nachforschung können wir die Thatsache verzeichnen, dass im Ganzen 70 Angehörige der bäuerlichen Landbevölkerung betroffen wurden.[1])

Und hier waren es meist gerade solche Individuen, welche den grössten Theil ihrer Arbeitszeit der Betreuung des Viehes, vorzüglich der Rinder widmen mussten: Bauern, Viehmägde, Viehknechte, Melker, Kleinbauern, Gütler, Kleinhäusler, ferner Leute, welche auch mit Rindern zu thun hatten: Metzger, Wasenmeister u. s. w.

Dabei verdient unser Augenmerk auf einen Umstand gerichtet zu werden, dem wohl eine Bedeutung zukommt, nämlich, dass einige gerade bei der Ausweidung veterinär-verdächtiger Rinder mithantiren oder helfen mussten, ja selbst den Genuss von eigentlich zur Vernichtung bestimmten Fleisch und Lebern zugaben.

Unter den Erkrankten, die dem Verlauf, der Dauer und dem Acquisitionsort der Krankheit nach als äusserst verdächtig auf E. m. gelten müssen, treffen wir zwei Männer, die seit vielen Jahren in der vom Parasiten befallenen Gegend das Gewerbe eines ambulanten Schlächters (Strutzer) versorgten; bei dem es hinlänglich bekannt ist, dass in jenen abgelegenen Oertlichkeiten Vieles unterläuft, was als unvereinbar mit den veterinärpolizeilichen Vorschriften zu gelten hat. Zwei Erkrankte unserer Beobachtung, welche aus der verseuchten Gegend stammten, und alle Symptome des Leidens ausgebildet darboten, hatten nach ihrer eigenen und der Aussage der Angehörigen, von kranken Thieren zur Vernichtung bestimmte Lebern, welche verdächtige, gelbweisse Knoten enthielten, ca. $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahre vor ihrer Erkrankung verzehrt. Vielleicht liegt hier eine Autoinfection in der Weise vor, dass sich durch den Genuss der Leber zuerst die Tänie entwickelte, wonach secundär durch Einverleibung der Eier die Leberaffection eintrat, oder aber eine primäre Infection durch das veterinärbeanstandete Rind, welches vielleicht zugleich auch Tänien beherbergte. Ausser der bäuerlichen Landbevölkerung finden wir unter den Erkrankten ferner eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Leuten, welche sich sonst entweder ständig am Lande aufhielten oder die ihr Beruf öfters auf das Land führte; nur ein geringer Bruchtheil wurde von der Stadtbevölkerung geliefert. Wie erwähnt, zählen alle Erkrankten unserer Eigenbeobachtung zu der bäuerlichen Landbevölkerung. Der eben dieser entstammende Patient (Fall VII) unserer Casuistik hatte zwar in letzter Zeit den Beruf eines Magazinarbeiters ergriffen, hielt sich jedoch, wie sichergestellt wurde, innerhalb des Zeitraumes, in dem die Uebertragung erfolgt sein konnte, 2 Mal in seiner Heimath auf dem Lande auf, einer Gegend, in welcher das Vorkommen des Parasiten nach-

1) (Nachtrag.) Dieser Summe wären noch weitere 7 zur Ergänzung anzureihen, die Fälle jüngster Beobachtung oder nachträglicher Kenntniss entsprechen, und zwar 1 Mädchen und 1 Metzgerswittwe vom Lande, 2 Bauernknechte, 1 Melker, 1 Bauer und 1 Bäuerin.

gewiesen werden kann. Aus dem gleichen Districte meldete mir, einer Privatmittheilung zufolge, Herr Primararzt Dr. Pichler von Klagenfurt einen zur Nekropsie gelangten Fall (s. Lit.).

Zu wiederholten Malen begegnen wir in der Literatur wie auch bei unseren Fällen und den privat mitgetheilten, ferner zufolge unserer Erkundigungen über schon veröffentlichte Fälle, der decidirten Angabe, dass die Kranken keinen Umgang mit Hunden gepflogen, jedoch sehr häufig lange Jahre die Betrauung von Rindvieh zu besorgen hatten.

Aus unserer Gesammtstatistik von 161 Fällen (s. Literaturverzeichniss) sind 124 durch Obduction erhärtete Fälle in Bezug auf das Geschlecht der Kranken verwerthbar.

Es entfallen 73 auf das männliche und 53 auf das weibliche Geschlecht, so dass ein Verhältniss beider von 1,37 : 1 resultirt. Unsere Sammelforschung über die letzten 12 Jahre ergibt für Männer 37, für Weiber 29 (1,27 : 1).

Bei 114 Erkrankten der Gesammtstatistik, die zur Section kamen, ist das Lebensalter angegeben, darunter entfallen 96 auf das Alter jenseits des 30. Lebensjahres.[1])

Statistischer Ueberblick in Bezug auf das Lebensalter.

	Nach Vierordt's Zusammenstellung bis 1886	Seit 1886 nach unserer Sammelforschung	Zusammen
Vor dem 20. Lebensjahre	2	1	3 (alle 3 Fälle 19jähr. Individuen betreffend)
Vom 20. bis incl. 29. „	7	9	16
Vom 30. bis incl. 39. „	15	8	23
Vom 40. bis incl. 49. „	18	19	37
Vom 50. bis incl. 59. „	5	16	21
Vom 60. bis incl. 69. „	8	4	12
Jenseits des 70. Lebensjahres		3	3
Summe			115

Diese Tabelle zeigt die 40er Lebensjahre mit 37 Individuen am zahlreichsten vertreten, daran reiht sich der Zahl nach das vor-

1) (Nachtrag bei der Correctur.) Während der Drucklegung der Arbeit konnte ich die Statistik noch vermehren um 11 Fälle, bei denen das Geschlecht bekannt war, 6 männliche, 5 weibliche; erstere vom nachstehenden Alter: 39, 48, 28, 36, 31, letztere in den Lebensjahren: 18, 62, 37, 25, je 1 Fall von beiden Geschlechtern ohne Altersangabe.

hergehende Jahrzehnt mit 23. Es ist sonach das kräftigste Alter vom 30. bis 50. Lebensjahr, das am meisten befallen wird. Die drei jüngsten Personen, welche den Parasiten beherbergten, waren zwei 19jährige Mädchen und ein 19jähriger Mann.[1])

Morin's (1875) Kranke, eine 19jährige Fabrikarbeiterin, war etwa 3 Jahre krank, vom Auftreten des Icterus bis zum Tode vergingen 8—9 Monate.

Bauer (1878) berichtet über eine gleichalterige, an acuter Leberatrophie verstorbene Magd, bei der ein multiloculärer Echinococcus gefunden wurde. Muthmaassliche Krankheitsdauer ebenfalls ca. 3 Jahre.

Im Tagebuch des Aerztevereins an der kaiserl. Universität Kasan 1889 Juni-Juli (russ.) berichtet Brandt über einen 19jährigen von dem parasitären Leiden befallenen Mann. Im Falle Bruns (Beitr. zur klin. Chirurgie 1896 S. 201) handelte es sich um eine 21jährige Frauensperson, die beiläufig $^1/_2$ Jahr krank war.

Das höchste Lebensalter, 88 Jahre, zeigte ein 1878 in Graz obducirter Mann (Protokolle des Grazer pathol.-anatom. Institutes[2]), bei dem der Parasit ein zufälliger Sectionsbefund war.

Ein Kranker Dr. v. Mandach's in Schaffhausen erreichte das 74. Lebensjahr (Privatmittheilung).

Hinsichtlich des Lebensalters der Befallenen ergibt sich zwischen der cystischen und vielfächerigen Blasenwurmgeschwulst ein eingreifender Unterschied.

Während bis jetzt von letzterer Form noch niemals ein Individuum vor der Pubertätszeit befallen wurde und auch Erkrankungen im Beginn der 20er Lebensjahre entschieden rar sind, gehören hydatidöse Echinococcen im jugendlichsten Lebensalter durchaus nicht zu den Seltenheiten.

Toeplitz (Berlin. klin. Wochenschr. 1877. Nr. 29) konnte eine tabellarische Zusammenstellung über 96 Fälle im Kindesalter aus der Literatur bringen. Ferner liegen Berichte vor von Siemoni, Reimer, Archambault, Rushton Parker, Barrier, Ollivier, Stromsky, Thibierge, Götz, Bourdel, Depage, Bodson, Rendtorff, Rollet, Picqué, Krummacher, Lichtinghagen, Desnars, Siemon, Duetsch, Krassnoff und Kolpatschki, Tödten,

1) Eine Beobachtung Flatau's (München. med. Wochenschr. 1898. Nr. 16. Nürnberger med. Gesellschaft und Poliklinik) muss noch nachgetragen werden. Dieselbe betrifft ein 18jähriges Mädchen, welches aber nur $^3/_4$ Jahre krank war.

2) Deren Einsichtnahme mir Herr Prof. Eppinger gütigst gestattete, wofür ich ihm auch an dieser Stelle ergebenst danke.

Bilhaut, Bokay, Uterhart, Wilde, George Fox, H. Vierordt. Schmid, Mayet, Markow, Kotjonopulos, Reeb, Alexandroff, Phocas, Bresgen, Borchmann, Cheney, Dieulafoy, O'Conor, Audion. — Finsen operirte einen 6jährigen Knaben, der seinen Echinococcus seit dem ersten Lebensjahr getragen hatte und Thorstensen berichtet über ein 4jähriges Kind, bei dem der mit Glück operirte Blasenwurm bereits die Grösse eines Kindskopfes erreicht hatte. Vergleiche auch die Statistiken von Neisser, Finsen, Thorstensen. Ponton, Recherch. sur le kystes hydat. du foie chez les enfants. Thèse de Paris 1867. Cervesato, Dell' echinococco nell' età infantile Padova 1889. Huber, Bibliogr. der klin. Helminthologie 1891. Echin. cystic. p. 18.

Ein eher langsames Wachsthum im menschlichen Körper ist beiden Formen gemeinsam, mithin nicht als Erklärungsgrund für dieses gewiss auffällige Verhalten heranzuziehen.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, warum das kindliche Lebensalter von dem vielfächerigen Blasenwurm verschont bleibt[1], während, wie wir gesehen, verhältnissmässig garnicht selten hydatidöse Echinococcen bei jugendlichen Individuen unter der Pubertätszeit, ja selbst bei kleinen Kindern anzutreffen sind, so muss man gestehen, dass differente histologische Verhältnisse der kindlichen Leber gegenüber der Erwachsener, aus denen sich ein electives Verhalten ergeben würde, wohl kaum zu beschuldigen sind.

Viel einfacher und natürlicher ist es, diese geradezu gesetzmässige Thatsache des Nichtbefallenwerdens, dieser bisher zweifellos feststehenden Immunität des kindlichen Alters gegen multiloculären Echinococcus, der Hauptsache nach durch äussere Verhältnisse begründen zu wollen.

Es wird, wie die Beobachtungen der letzten Jahre lehren, immer wahrscheinlicher, dass der Parasit beim Rind viel häufiger vorkommt, als man anzunehmen geneigt ist. (Ueber diesen Punkt erfolgen in einer eigenen Mittheilung über Vorkommen bei Hausthieren eingehende Erörterungen.)

Ein Grosstheil der vom Echinococcus multilocularis Befallenen gehört der Landbevölkerung an (s. p. 529); so betrafen auch beispielsweise mit einer einzigen Ausnahme sämmtliche durch Leichen-

1) Einen ganz vereinzelt stehenden Befund könnte man registriren, indem v. Mosetig (s. Lit.) ohne diesen Punkt der Echinococcus multilocularis-Frage zu berühren, berichtet, dass bei seinem 27jährigen Kranken angeblich bereits seit 15! Jahren Symptome, die Bezug auf das Leiden gehabt, bestanden hätten, was allerdings einen mit den Pubertätsjahren zusammenfallenden Beginn involviren würde; das eigentliche Kindesalter ist jedoch auch, diesen nur anamnestischen Daten nach, ausgeschlossen.

befund erhärtete Fälle unserer Beobachtung Angehörige des Bauernstandes, Leute, denen tagtäglich die Betreuung des Viehes oblag.

Der Stalldienst und die Warte des Grossviehes, der Dienst auf den Alpen wird doch immer älteren Leuten anvertraut. Diese haben überall reichlich Gelegenheit, beim Verkehr mit den Hausthieren in den befallenen Gebieten sich zu inficiren.[1]) Wie die Infection erfolgt, ist noch in Dunkel gehüllt. Möglicherweise gibt es bei den Thieren eine Autoinfection, so dass dieselben auch Träger der Tänie sind; wahrscheinlich werden Mensch und Thier in Folge Unreinlichkeit und sonstiger äusserer Ursachen durch die Einverleibung der specifischen Tänie (geschlechtsreife Glieder oder Eier) in gleicher Weise ergriffen.

Kinder sind dieser Möglichkeit und Gefahr der Uebertragung des Alveolarechinococcus durch Grossvieh mehr entrückt, während der Verkehr mit Kleinvieh, Schafen etc. und der Umgang mit Hunden gerade für Kinder verhängnissvoll wird. Beim Spielen mit Hunden, beim Belecken des Gesichtes, der Hände, der Geräthschaften essender Kinder kann durch Hunde eine Uebertragung stattfinden, so dass, wie wir gesehen, schon in der frühesten Jugend der Echinococcus hydatidosus erworben werden kann.

Die Betreuung und vorzüglich die „Hut des Kleinviehs", insbesondere der „Schafe", welche sich eben beim „Weidegang" inficiren, obliegt grösstentheils jüngeren Individuen, meist Personen vor den Pubertätsjahren, woraus wiederum die Möglichkeit der Uebertraguug hydatidöser Echinococcen (möglicherweise direct, sicherlich jedoch durch Vermittlung der Hunde als Zwischenwirthe), selbst an recht jugendliche Individuen hervorgeht. Eine in jeder Richtung ausreichende Erklärung scheint jedoch durch diese Verhältnisse allein nicht gegeben.

Könnten wir übrigens, in parenthesi bemerkt, nicht gerade in diesem eigenartigen electiven Verhalten beider Parasitenformen verschiedenen Lebensalter gegenüber bis zu einem gewissen Grade den Ausdruck einer Specifität der Parasiten erblicken?

Dem Gesagten zufolge wäre mithin die Bemerkung Heller's, dass der Leberkrebs vorwiegend das reifere, der vorliegende Parasit das frühere Alter trifft, in der Weise zu modificiren, dass zwar der uniloculäre auch das kindliche, selbst jugendlichste Alter nicht verschont, der multiloculäre Echinococcus jedoch, den bisherigen Er-

1) Bei Besprechung der Verbreitung des Parasiten bei Rindern ist der Beweis erbracht, dass die Verbreitungsbezirke beim Menschen und bei Rindern zusammenfallen.

fahrungen zufolge, noch niemals bei Kindern, dagegen vorwiegend bei Leuten in den kräftigsten Lebensjahren gesehen wurde.

Hier sei auch daran erinnert, dass die hereditären Verhältnisse beim Carcinom nicht ausser Acht gelassen werden dürfen.

Um die Altersverhältnisse bei den eben in Betracht kommenden Leberaffectionen halbwegs erschöpfend abzuhandeln, sei erwähnt, dass die Lebercirrhose in ihrem Vorkommen sowohl der atrophischen als der hypertrophischen Form nach durchaus nicht an das Lebensalter des Erwachsenen gebunden ist. Es liegen Berichte über erstere Art bei Kindern vor u. A. von Reginald, Wickham, Legg, Taylor, Foot, Hébrad, Moyk, Hayden, Zehnpfennig, Clark, Pignero, Gray und Edwars, Lewerenz, Demme, Wilkes, Murchinson, Wunderlich, Maggiorani, v. Kahlden, Smith, Weber, Ormerod, Nascimbene, Schlichthorst, Pignero, Towell, Target, Biggs, Howard, Henoch, Buté, Moore, Hall, Osborn, Müller, Marfan, Rothschild. Bei Karlow handelte es sich um ein 18monatliches, bei Oliver Thomas um ein nur 3 Monate altes Kind. (D'Espine weiss sogar über einen Fall von acuter Lebercirrhose bei einem Neugeborenen zu berichten?)

Auch von der hypertrophischen Cirrhose wird das jugendliche Alter keineswegs verschont. Fox, Wettergren und Axel Key, Durande, Saundby, White, Sinaiski, Tordeus, Bettelheim, Adam, Grancher, Howard, Smith, Hasenclever und in neuester Zeit besonders Gilbert und Fournier bringen diesbezügliche Veröffentlichungen. In der Detailschilderung der Einzelsymptome führt Rosenstein (l. c.) an, dass im Gegensatz zur atrophischen Cirrhose, welche hauptsächlich im reiferen Lebensalter nach dem 40. Lebensjahr gesehen wird, die hypertrophisch-icterische Form beinahe ausschliesslich zwischen dem 2. und 3. Jahrzehnt des Lebens vorkommt und dass die letztere Form noch viel seltener als die atrophische Frauen betrifft. Es wäre vielleicht nicht uninteressant, in Hinblick auf das bei der Beschäftigung Gesagte einer Statistik Alison's[1]) zu gedenken, nach welcher Potatoren der bäuerlichen, schwer arbeitenden Bevölkerung weniger häufig an Lebercirrhose erkranken als solche in der Stadt bei sitzender Lebensweise. Derselbe fand auf dem Lande bei Feldarbeitern das Verhältniss von Cirrhose zu Alkoholismus von 1 : 85, in der Stadt dagegen 1 : 25 (Leute mit sitzender Lebensweise betreffend), bei starker körperlicher Arbeit vermindert sich auch in der Stadt die Zahl der Erkrankungen bedeutend, d. h. auf 1 : 42 (nach Stadelmann l. c.).

In Bezug auf die Krankheitsdauer obwalten die grössten Differenzen, $^1/_2$ jährige bis 15jährige Dauer (s. Vierordt l. c. 8, 146) findet man verzeichnet. Im Falle VII unserer Beobachtungen trat nach blos 2monatlicher (?) Krankheitsdauer unter schwerer Cholämie und Glottisödem exitus letalis ein.

1) Archiv. général de médec. 1888.

Die längste Dauer in unserer Casuistik[1]) zeigte die an der Innsbrucker chirurgischen Klinik wiederholt aufgenommene und operirte 49jährige Patientin (Fall V) mit über 4 Jahren und durch die operativen Eingriffe bedingten Wechsel des Icterus.

Eine 6—7jährige Dauer findet sich bei Ott und eine über 6jährige bei Kränzle und zwar bei ersterem ohne, bei letzterem mit unbedeutendem Icterus. Griesinger's Kranker litt 11 Jahre an dem Tumor, dabei bestand 6 Jahre, aber nicht bis zum Tod, andauernder Icterus. In der neueren Literatur erscheinen einige Fälle mit ganz besonders langwierigem Krankheitsverlauf angeführt; ein 6jähriges Bestehen des Tumors war 2 mal nachzuweisen: Löwenstein 1889 (dabei $1^1/_2$ Jahre lang Icterus), Reiniger 1890 (kein Icterus). Im Falle Mosetig's (1895) soll die Leberschwellung angeblich 15 Jahre bestanden haben, die Gelbsucht währte $1^1/_2$ Jahre.

Im Durchschnitte dürfte der Erkrankung eine $1^1/_2$—3jährige Dauer zuzumessen sein.

Bereits bei Besprechung des Icterus wurde auseinandergesetzt, wieso es kommt, dass beim multiloculären Echinococcus trotz höchstgradigen Icterus das Leiden noch so lange Zeit ertragen werden kann.

Ein besonders schwerwiegendes Moment für die Diagnose und in zweifelhaften Fällen oft von ausschlaggebender Bedeutung liegt in dem

Aufenthaltsort des Kranken.

Der multiloculäre Echinococcus zeigt, wie schon lange bekannt, ein exquisit regionäres Vorkommen.

Es gelang uns aus der Literatur, durch Eigenbeobachtungen, Nachforschungen und privaten Erkundigungen in Fortsetzung der bis 1886 reichenden 79 Fälle umfassenden Statistik Vierordt's, die Gesammtstatistik auf 161 durch Nekropsie erhärtete Fälle zu bringen.[2])

Indem ich bezüglich näherer Details auf diese Abhandlung verweise, sei hier eine kurze Uebersicht gebracht. Es entfallen auf

1) Hierzu vergl. die ganz besonders lange Dauer bei Fällen im Unterinnthaler Gebiet, bei denen nach aller Erfahrung mit allergrösster Wahrscheinlichkeit das parasitäre Leiden vorlag, für welche Annahme eben gerade dieser Umstand sehr ins Gewicht fiel.

2) Posselt, Die geographische Verbreitung des Blasenwurmleidens, insbesondere des Alveolarechinococcus der Leber und dessen Casuistik seit 1886 [im Druck befindlich].

Anmerkung. Unterdessen konnte die Casuistik noch um eine Reihe von Fällen bereichert werden, welche auch noch daselbst Berücksichtigung finden werden.

Bayern	45 (resp. 46)
Oesterreich	30[1])
Schweiz	26
Württemberg	25
Baden	3
Hohenzollern	1
Sömmering'sche Sammlung	2
Zweifelhaft ob nach Tirol oder Württemberg	1
Zweifelhaft ob nach Oesterreich oder Bayern gehörig	1
	135

Diesen, dem „eigentlichen, klassischen, süddeutschen Verbreiungsgebiet" angehörigen Fälle stehen nur 26 ausserhalb desselben vorgekommene gegenüber, die sich vertheilen auf

Mitteldeutschland	4
Frankreich (?)	1
In Frankreich beob. (exot.)	1
Nordamerika	1
Russland	19
Summe	26.

In dem eigentlichen Verbreitungsgebiet, der süddeutschen Heimath dieses bösartigen Parasiten gibt es wiederum ganz besonders befallene Bezirke. Derartige Heerde sind die Umgebung von Memmingen im bayerischen Schwaben, das Gebiet der sogenannten rauhen Alb in Württemberg, Nordosttirol zwischen der salzburgisch-bayerischen Grenze, der Eingang des Pusterthales in Mitteltirol, dann auch in der Nordostschweiz der Canton Thurgau.

[Auffällig ist, dass in der letzteren Zeit auch verhältnissmässig häufig Fälle aus Russland erscheinen. Daselbst kommen 7, Bauern betreffend, auf Kasan. Näheres hierüber ist in erwähnter Abhandlung gebracht.]

Es stehen den 135 Fällen des eigentlichen Verbreitungsgebietes nur 26 ausserhalb dieses vorgekommene gegenüber, unter welch letzteren Russland mit 19 als ein eigenes Territorium erscheint.[2])

1) Davon entfallen 15 auf Tirol und 9 auf Steiermark. Bezüglich der Tiroler Fälle möchte ich betonen, dass nach unseren Eigenbeobachtungen 7 angereiht werden können, bei denen eine Nekropsie unmöglich war, die jedoch nach Allem als unzweifelhafte Echinococcus multilocularis-Erkrankungen der Leber gelten können, ferner kommen noch 21 suspecte Erkrankungen hinzu, so dass aus den beiden Tiroler Heerden im Ganzen 43 Fälle vorliegen.

2) Es macht sich auch entschieden in Mitteldeutschland, in Mittelfranken und in Russland ein gewisser territorealer Character im Auftreten bemerkbar.

Bei Einbeziehung aller Beobachtungen, die den wohlbegründetsten Verdacht auf den Parasiten erwecken müssen (s. Posselt l. c.). würde sich das Verhältniss noch ganz besonders zu Gunsten ersterer erhöhen, so dass man von rund 170 Fällen sprechen könnte.

Aus dem hier Skizzirten ist wohl ohne Weiteres die ganz hervorragende Wichtigkeit des geographischen Vorkommens, dem eine nicht untergeordnete Rolle auch bei der Diagnose eingeräumt werden muss, zu ersehen.

Bei Leberleiden, die manchmal schwer zu analysiren sind, wird der Verdacht auf den abzuhandelnden Parasiten besonders dann rege, wenn es sich um Leute handelt, die ihren ständigen Wohnsitz in den genannten Gebieten haben und wenn selbe in Folge ihrer Beschäftigung innigen Verkehr mit Rindern gepflogen.

Sowohl in unserer Casuistik als auch in der Literatur begegnet man des öfteren congruenten Erkrankungen von Geschwistern oder Leuten im gleichen Hause, der Nachbarschaft, im gleichen Ort; es beziehen sich solche Angaben auf gleichzeitiges Befallensein oder Krankheitsfälle, die mitunter zeitlich sehr differiren.

Hier sei auch darauf verwiesen, dass manchmal Leute mit dem Leiden weitab vom eigentlichen Gebiet des Vorkommens zur Section gelangten, bei denen man nachträglich das zweifellose Abstammen aus unseren klassischen Echinococcus multilocularis-Gegenden nachzuweisen in der Lage war.

Die parasitäre Leberaffection bietet, im Ganzen betrachtet, doch eine ziemliche Variabilität und verschiedene Nüancirungen der klinischen Erscheinungen.

Wenn auch diese Abhandlung sich vorwiegend mit der mehr typisch verlaufenden icterischen, biliären Form befasst, so dürfen wir die allerdings gegen genannte Erscheinungsform ungleich selteneren portalen und lymphatischen Formen nicht vollständig ausser Acht lassen.

Zur Annahme eines Alveolarechinococcus dieser klinischen Erscheinungsform dürften auffordern: eine ganz besonders lange Krankheitsdauer, ein verhältnissmässig günstiger Kräfte- und Ernährungszustand, das lange Ausbleiben der Kachexie, der Befund reichlicher Harnstoffausscheidung, das Fehlen anderweitiger ätiologischer Factoren und nicht zum Wenigsten die Heimath und der Aufenthaltsort des Kranken. In den Verbreitungsbezirken des Parasiten muss man wohl die Möglichkeit eines solchen Befundes bei Lebererkrankungen im Auge haben, die sich in kein Schema einreihen lassen.

Derartige Erwägungen waren ausschlaggebend bei der Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf die vorliegende parasitäre Leberaffection bei einem 28jährigen Mann von St. Jakob in Defreggen im östlichen Tirol, der am 14. Juli 1898 Aufnahme fand. Aufenthalt in Brixen von 1891 bis 1893. Winter 1893 Anschwellung in der Lebergegend. Anfangs 1894 nahm die Verhärtung unter dem rechten Rippenbogen zu. Appetit stets sehr gut. Niemals eigentlicher Icterus. Von Seite der behandelnden Aerzte wurde eine bedeutende Leberanschwellung diagnosticirt. Oefters bemächtigt sich des Kranken eine wahre „Fressgier", ohne dass er im Stande ist, einen Grund hierfür anzugeben. Seit 2 Jahren hat die Geschwulst nur unbedeutend zugenommen. Die Eltern des Kranken sind Bauersleute und er selbst hatte bis vor seinem 20. Lebensjahr bäuerliche Beschäftigung. Auch während seines späteren Aufenthaltes in der Heimath besorgte er dieselbe. Bei dem kräftigen gut genährten Manne palpirt man im rechten Hypochondrium entsprechend der Vorwölbung durch den Tumor eine leicht höckerige, äusserst derbe, knorpelharte Resistenz, welche mit ihrem unteren Rand bis 1 Querfinger unterhalb des Nabels reicht. Der Tumor zeigt deutliche respiratorische Verschiebbarkeit.

Per exclusionem und mit Heranziehung obiger geschilderter Anhaltspunkte hatte die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Echinococcus multilocularis viel für sich. Dieser, sowie ähnliche andere Fälle werden ihres diagnostischen Interesses halber in Evidenz geführt und es wird dann seiner Zeit über dieselben Bericht erstattet werden.

Eine Erscheinung, der man in der Literatur und namentlich in den Lehrbüchern der internen Medicin begegnet, ist unverkennbar und aus der Art des Vorkommens der Krankheit leicht erklärlich, nämlich die, dass nur jene Autoren und Forscher, die in den Verbreitungsbezirken des Parasiten gewirkt und die aus eigener Anschauung Fälle kennen, der Krankheit entsprechende Aufmerksamkeit schenken.

Wie Verfasser bereits im 59. Band dieses Archives erwähnte, kann der Vortheil medicinisch-geographischer Untersuchungen nicht oft genug hervorgehoben werden.

Leider wurde bis jetzt der medicinischen Geographie oder geographischen Medicin nicht die ihr gebührende Werthschätzung zu Theil; erfreulicherweise scheint in allerjüngster Zeit in dieser Hinsicht ein Umschwung eingetreten zu sein.

Verfasser hofft durch diese Besprechung das klinische Erkennen der Krankheit etwas näher gerückt zu haben.

In mannigfacher Weise wird sich der Nutzen einer exakteren Diagnose des Alveolarechinococcus der Leber äussern. Es wird u. A. durch die Möglichkeit des klinischen Erkennens dieser bis jetzt als äusserst rar gegoltenen Affection leichter Beobachtungs-

material für die Echinococcus multilocularis-Frage überhaupt gesammelt werden können. Für Süddeutschland, die Schweiz und die österreichischen Alpenländer hat wohl die klinische Diagnose der Alveolarechinococcengeschwulst der Leber entschieden actuelles Interesse.

Durch Sammlung solcher Beobachtungen und eingehende Untersuchung jedes einzelnen Falles wird sicherlich nach mancher Richtung Licht in bis jetzt dunkle und unaufgeklärte Eigenthümlichkeiten der Krankheit gebracht werden, woraus sich neben anderen auch prophylactische Gesichtspunkte eröffnen werden.

In einer möglichst frühzeitigen Diagnose können wir endlich eine Gewähr dafür erblicken, dass sich wahrscheinlich auch hier dem Chirurgen ein erspriesslicheres Feld der Thätigkeit eröffnen wird, als es leider bis jetzt bei diesem bösartigen parasitären Gast der Leber der Fall ist (s. Tabellen p. 540—543).

Literatur über Echinococcus multilocularis der Leber beim Menschen [1]) seit 1886.

H. Vierordt, Abhandlung über den multiloc. Echinoc. Freiburg i. B. 1886, in welcher die Literatur bis 1886 angeführt und verwerthet wurde mit Ausnahme der Dissertation von

Brinsteiner, Zur vergleichenden Pathologie des Alveolarechinococcus der Leber. Inaug.-Diss. München 1884, ferner der russischen Arbeit von

M. A. Lukin, Zur Casuistik der Gehirngeschwülste: Vielkammerige Blasenwurmgeschwulst des Gehirns und der Leber. Wratsch 1884. Nr. 27. S. 443. (Vergl. ausserdem die ergänzenden Bemerkungen über ältere Literatur in der Abhandlung über die geograph. Verkreitung etc.)

(Leflaive, Kyste hydatique de foie à développement exogène. — Ouverture spontanée à l'épigastre. Le progès méd. 1886. Nr. 52.)

Nahm, Nicol., Ueber den multiloc. Echinoc. der Leber mit specieller Berücksichtigung seines Vorkommens in München. Inaug.-Diss. München 1887 (auch in Münchn. med. Wochenschr. 1887 Nr. 35 u. 36).

Ladame, Echinocoque multiloc. du foie. Rev. Suisse Romande VIII. 1887. p. 547 — (bezieht sich auf den Fall Zäslein, Corresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1881).

Brandt, Tagebuch des Aerztevereins an der kaiserl. Universität Kasan 1889. Juni—Juli (russisch), citirt bei Nadeshdin, Zur Frage der Echinococcenkrankheit in Russland. Russki chirurg. archiv. 1895. 1.

Löwenstein, Ueber die ulcerirende multiloc. Echin.-geschwulst. Inaug.-Diss. Erlangen 1889.

Strathausen, Ein Fall von Echin. multiloc. Inaug.-Diss. München 1889.

Lehmann, H., Zur Casuistik des multiloc. Echinoc. der Leber. Inaug.-Diss. München 1889.

Marenbach, H. Beiträge zur Histologie des Echinoc. multiloc. Inaug.-Diss.

1) Dieses beigegebene Literaturverzeichniss dient zugleich auch als Erläuterung für die in der Arbeit des Verfassers: „Die physikalischen Verhältnisse der Leber und Milz bei Erkrankungen ersterer, ihre Beziehungen zu einander und ihre diagnostische Verwerthung" dieses Archiv Bd. 62, 1899, gebrachten Autorenangaben.

Schema zur Diagnostik der Leberkrankheiten mit spec.

Name der Leberkrankheit	Aetiologie	Lebensalter	Ernährungszustand	Allgemeinbefinden	Grösse u. Form der Leber	Empfindlichkeit	Oberfläche	Rand	Consistenz
Fettleber	1. Fettsucht 2. Kachexien 3. Potus 4. Vergiftungen	mittl.	je nach Aetiologie		gross, unveränd. Form, jedoch plump	fehlt	glatt	auffallend plump, abgerundet	ziemlich weich
Amyloidleber	prim. chron. Zehrkrankh.		schlecht	schlecht	sehr gross, unveränd. Form	fehlt	glatt	stumpf	[illegible] hart
Stauungsleber	primär stauende Ursache Vitium cord. etc.				gross, unveränd.	meist etwas vorhanden	glatt	mässig abgerundet	derb
Pericardit. Pseudolebercirrhose u. s. Zuckergussleber	Pericarditis	eher jüng. u. mittl.	zieml. gut		anfangs gross, dann allmählich kleiner	gering	glatt	plump	
I. Stad.	Potus (Schnaps)	mittl. (männl.)	zunehmende Verschlechterung	anfangs nicht besonders gestört	gross unverändert	mässig	glatt		
Cirrhosis (Laënnec) II. Stad.				schlecht	klein geschrumpft	nur bei gleichzeitig. Periton. tuberc.	kleinhöckerig	ziemlich scharf	Organ sehr schwer tastbar
Biliäre u. hypertrophische Cirrhose	mitunter Potus. (Typhus Cholera?)	mittl. (männl.)	mässig	ziemlich schlecht	gross, ohne Formveränderung	anfangs vorhanden unbedeutend	ziemlich glatt	scharf	fest
Gallensteine	disponirend: Adipositas, Schnüren etc.	jenseits der 40 Jahre (Frauen)	sehr gut	in den Anfallsfreien Zeiten gut	leicht vergröss. vergr. Gallenblase	circumscript (Crepitat. der Steine i.d.Gallenblase)	glatt		
Syphilis der Leber	luet. Infect.				anfangs gross, später wässerige partielle Schrumpfungen	häufig vorhanden	Gummata	gelappt	fest

Berücksichtigung des Echinococcus multilocularis.

Icterus	Ascites	Milz	Milz/Leber-index	Temperatur und Puls	Stuhlgang	Appetenz	Harn	Anmerkungen
fehlt	fehlt	keine Milzschwellung			gefärbt			die sonstigen Erscheinungen hängen vom Grundleiden ab. (Hämorrhoiden.)
fehlt	nur bei allgem. Hydrops vorhanden	Milztumor Amyloidmilz (hart)					wechselnde Harnmengen (Amyloidniere)	mässige Albuminurie. Wachscylinder, Amyloid in anderen Organen.
mässig u. Cyanose		Milz tumor		Puls arhythm.			vermindert hochgestellt	Albuminurie.
fehlt	hochgradig period. oft sistirend	Milztumor meistens Perisplenitis						seltenes Leiden (s. S. 462 u. 63), pathol.-anat: Pericarditis Concretio pericard. c. corde. Perihepatitis plastica.
gering fahles Colorit	noch nicht	starker Milztumor			unregelmässig	Dyspepsie	vermindert	andere Erscheinungen des chron. Alkoholismus. — (Caput medusae.)
	hochgradig				gegen Ende Blutungen	schlecht		sehr häufige Complication mit Tubercul. gegen Ende speciell Peritonitis tubercul.
vorhanden, stark intermittirend	fehlt (nur gegen Ende vorhanden)	beträchtlicher Milztum. mitunter der Leberschwellung vorausgehend	1/3 bis 1/5	Puls langsam Fieberperioden	Trotz Icterus gefärbte Stühle!	vermindert	anfangs manchmal vermehrt	häufige Complicat. Tuberkulose (jedoch weniger oft als bei der atroph. Form, selten Darmtuberkulose).
Anfallsweise Icterus		öfters Milztumor		Schüttelfröste	period. gefärbte u. entfärbte Stühle		period. Gallenfarbstoff	2 Formen: septische u. aseptische Cholelithiasis. — Gallensteinkoliken.
je nach dem Sitze verschieden								andere Zeichen von Lues: Hautaffect-drüsenschwellungen. Knochenauftreibungen. Narben.

Name der Leberkrankheit	Aetiologie	Lebensalter	Ernährungszustand	Allgemeinbefinden	Grösse u. Form der Leber	Empfindlichkeit	Oberfläche	Rand	Consistenz
Leberabcess	Darmproc., Dysenterie. (Pyämie) (Tropenabscesse)			schwerer Allgemeinzustand	vergrössert	locale enorme Druckempfindlichkeit	fluctuirende Tumoren		
Pylephlebitis und Pylethrombosis	secund. Zustände			leidet	manchmal verkleinert	hochgradig			
Lebercarcinom	(zu beachten hereditär. Verhältnisse)	vorgeschrittenes Alter	sehr schlecht	leidet sehr schwer	bedeutende Vergrösserung stark veränd. Form	immer vorhanden, Percussion über dem Rippenbog. schmerzhaft	knollig, höckerig. Krebsnabel.	häufig befallen, uneben	hart derb
Echinococcus hydatidosus	Verkehr mit infic. Hunden	mittl. Alter, jedoch auch bei kleinen Kindern	mässig	ziemlich gut	vergrössert, pralle fluctuirende Cyste von mitunter bedeutender Grösse	gering	glatt	gewöhnlich	
Echinococcus multilocularis	Verkehr mit Hausthieren (Rind)	jenseits der 20er Jahre, noch niemals vor der Pubertätszeit beobachtet	lange Zeit sehr gut	gut (häufig auffallend gut)	bedeutende Grösse, im Allgem. unveränd. Form, knorpelharte Tumoren, r. Lappen bevorzugt, compensat. Hypertrophie	meist fehlend, oder nur ausnahmsweise	ziemlich glatt	meist gewöhnliches Verhalten, manchmal etwas schärfer, fast immer frei von Parasiten	etwas vermehrt. Tumoren selbst sehr derb.

Icterus	Ascites	Milz	Milz/Leber-index	Temperatur und Puls	Stuhlgang	Appetenz	Harn	Anmerkungen
je nach dem Sitze verschieden				intermitt. Fieber, Schüttelfröste!				meist secundäres Leiden. Punctionsflüssigkeit: Eiter. mikrosk. Eiterkörperchen, event. Amöben!
meist vorhanden	vorhanden, rasch entwickelt	Milztumor vorhanden		Fieber		schwere Verdauungsstörungen		acut. Einsetzen. Stauungserscheinungen. Venenectasien. Darmblutungen. Blutiges Erbrechen.
mitunter vorhanden	meist vorhanden	Milztumor fehlt. Milz eher klein	$^1/_{15}$ bis $^1/_{50}$				vermind., wenig feste Bestandtheile	Primärcarcin. äusserst seltenes Leiden. Rasches Wachsthum, rascher Verlauf, event. Lymphdrüsenschwellung.
fehlt zumeist	verschieden	fehlender oder unbedeutender Milztumor		gewöhnlich				Hauptverbreitungsgebiet: Island, Australien, Mecklenburg, Vorpommern, Dalmatien. Probepunction: eiweissarme, sehr NaCl-reiche klare Flüssigkeit. Mikrosk.: Membranen, Haken, Scolices. Plumpe kurze Haken mit kurzem Wurzelfortsatz. Tuberkul. nicht, Tbc. perit. jed. zieml. selt., aber viel häufiger als b. d. alveolären Form.
hochgradig, constant	fehlt zumeist (nur mitunter gegen Ende in mässigem Grade vorhanden)	Milzschwellung vorhanden, entspricht der Lebervergrösserung u. hält mit derselben gleichen Schritt	$^1/_8$ bis $^1/_{11}$	Puls nicht besonders verlangsamt. Temp. nicht besonders alterirt.	stets entfärbt (auch schon bei Beginn des Icterus)	sehr gut (nicht selten Anfälle von Heisshunger)	gewöhnl. Menge, häufig sogar vermehrt. Reichliche feste Bestandtheile u. Harnstoff	Geograph. Vorkomm.: Süddeutschland (Bayern, Württemberg, Nordschweiz), Tirol: Unterinnthal u. Beginn des Pusterthals. (Steiermark u. Kärnten). — Lange Dauer, verhältnissm. geringe subject. Störungen. Gute Appetenz. Schweissausbrüche. Tbk. sehr selt. vorhand. (bäuerliche Bevölkerung). Probepunct.: Hämatoidin (mitunter auch Cholestearin)krystall., sehr selt. Scolices od. Haken. Haken wenig gebog., schlank, lang. Wurzelfortsatz.

Giessen 1889 (bezieht sich auf den Fall Huber 1881. Vierordt's Casuistik Nr. 57).
H. Vierordt, Der multiloc. Echinoc. der Leber. Berliner Klinik Heft 28. October 1890. (Auszug aus der Abhandlung.)
Reiniger, M., Zwei neue Fälle von multiloc. Echin. der Leber. Inaug.-Diss. Tübingen 1890.
Dematteis, Contribution à l'étude des kystes à Echinocoques multiloculaires du foie. Genève. Diss.-inaug. 1890.
Lubimow (Kasan), Sitzungsberichte der Aerzte an der Universität Kasan. Wratsch 1890. S. 965. russ.
Terrillon (Duplai), Ablation d'un morceau de foie rempli de petits kystes hydatiques par la ligature elastique; guérison. Bulletin de l'acad. de médecin. 1891. Nr. 3. p. 75.
Brunner, Ein Beitrag zur Behandlung des Echinoc. alveolaris hepatis. Münchn. medic. Wochenschr. 1891. Nr. 29. (Chirurg. Behandlung des in der Diss. von Lehmann mitgetheilten aus der chirurg. Abtheil. (Brunner) des Krankenhauses r. d. I. in München stammenden Falles.)
Huber (Memmingen), Ein Fall von Echinoc. multilocul. der Gallenblase. Deutsch. Arch. für klin. Medic. 48. Bd. 1891. 432.
Tschmarke, Ein Beitrag zur Histologie des Echinoc. multiloc. Inaug.-Diss. Freiburg i. B. 1891.
Mangold, Ueber die multiloc. Echinoc. und seine Tänie. Inaug.-Diss. Tübingen 1892 u. Berlin. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 2 u. 3.
Thaler, M., Ein Fall von Echin. multil. hepatis. Inaug.-Diss. München 1892.
Hubrich, C., Ein Fall von Echin. multil. der Leber. Inaug.-Diss. München 1892.
Dürig, Ueber die vicariirende Hypertrophie der Leber bei Leberechinoc. Münchn. medic. Abhandlungen. Aus dem pathol. Institut München 1892 (ein neuer Fall von Echinoc. multil. S. 5—10. Beob. aus dem Jahre 1890).
Krusenstern, Ein Fall von vielnestigem Echinoc. in Ostsibirien. Wratsch 1892. Nr. 35. S. 873 (russisch).
Crocq, Progr. médic. 1893 (ohne Eigenbeobachtung).
Bernet, A., Zur Casuistik des Echinoc. multiloc. Inaug.-Diss. Giessen 1893.
Schwarz (Memmingen), Ein Fall von Echinoc. multil. hepatis. Deutsch. Arch. f. klin. Medic. 51. Bd. 1893. S. 617.
Müller, Arthur, Beitrag zur Kenntniss der Taenia echinococcus. Münchn. med. Wochenschr. 1893. Nr. 13.
Roth, Echinoc. multiloc. cerebri. Corresp.-Bl. f. Schweiz. Aerzte 1893 (s. Bider).
Komarow, Ein Fall des vielkammerigen Echinoc. der Leber und Lunge. (Klinik Prof. Pawlinow.) Protokolle der Moskauer medic. Gesellschaft. 1893—1894. S. 31—39. Moskau 1894 (russ.).
Koźin, Ein Fall von vielkammerigem Echinoc. der Leber mit Gehirnmetastasen. Protokolle der Moskauer medicin. Gesellschaft. 1894—1895. S. 115—121. Moskau 1895 (russ.).
Nadeshdin, Zur Frage der Echinococcenkrankheit in Russland. Russki chirurgitschenski archiv 1895. Heft 1 (russ.).
Predtetschenski, Ein aus vielkammerigem Echinococcus entstandener und in die rechte Lunge perforirter Leberabscess. (Medicinskoje Obosrenje.) Medic. Rundschau. 1895. Nr. 10 (russ.).
Langenbuch, Chirurgie der Leber u. Gallenblase. I. Th. Deutsche Chirurgie 1894. Lief. 45. 1. H.
Mosler und Peiper, Thierische Parasiten. Spec. Pathol. u. Therap. (Nothnagel) VI. Bd. 1. Hälfte 1894.
Marckwald, Sitzungsber. des Vereins der Aerzte in Halle. Münchn. medic. Wochenschr. 1894. Nr. 41. (Demonstr. eines pathol.-anat. Präparat. s. Jacob.)
[Bider, M., Echinoc. multiloc. des Gehirnes; nebst Notiz über das Vorkommen von Echinoc. in Basel. Inaug.-Diss. Basel 1895 u. Virchow's Archiv 141. Bd. (betrifft den Fall Roth).]
v. Mosetig-Moorhof, Zwei Fälle von Echinococcus. Therap. Wochenschr. (Schnirer) Wien 1895 Nr. 50. (Der erste Fall ist ein multiloc. Echinoc.)
v. Rokitansky, Cirrhosis hepatis hypertrophica oder multiloculärer Echinococcus. Klinische Vorlesung. Allgem. Wiener medic. Zeitung. XLI. Jahrg. 1896.

Jakob, Fr., Ein Fall von Echinoc. multiloc. Inaug.-Diss. Halle 1896 (bezieht sich auf den Fall Marckwald, s. o.).

Bruns (Tübingen), Leberresection bei multiloculärem Echinococcus. LXVIII. Versammlung der Gesellsch. deutsch. Naturforscher und Aerzte in Frankfurt. 21—26. Sept. 1896. Section f. Chirurgie. Beiträge zur klin. Chirurgie 1896. 17. Bd. S. 201.

Bobrow, A. A., Alveolärer Echinococcus der Leber. Die Chirurgie 1897. Heft 6. (russisch) (refer. von Braatz, Ctrbl. f. Chirurgie 1897. Nr. 42).

Poncet (Sargnon), Kyste hydatique aréolaire du foie pris pour un cancer. Lyon médic. LXXXVI. 1897. Dec. p. 475. (Société. nationale de Médec. de Lyon. S. 29. nov. 1897.)

Pichler, Ein Fall von Echinococcus multilocularis aus Kärnten. (Aus dem Landeskrankenhause in Klagenfurt.) Zeitschrift für Heilkunde XIX. Bd. 1898.

Posselt, Sitzungsberichte der wissensch. Aerztegesellsch. in Innsbruck. Sitzung am 10. Mai 1895. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 22. (Demonstrat.) — Ebenda. Sitzung am 7. Decemb. 1895. Wiener klin. Wochenschr 1896. Nr. 16. (Demonstr.) — Ebenda. Sitzung am 30. Januar 1897. Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 17. (Demonstr.) — Ebenda. Sitzung am 28. Mai 1897. Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 26.

Posselt, Der Echinoccus multilocularis in Tirol. Deutsch. Arch. f. klin. Medic. 59. Bd. u. Sonderabdruck. Leipzig, F. C. W. Vogel 1897. — Die physikalischen Verhältnisse der Leber u. Milz bei Erkrankungen ersterer, ihre Beziehungen zu einander und ihre diagnostische Verwerthung. Dieses Archiv 62. Bd. 1899. — Ein Fall von chronischer, indurirender Pancreatitis mit cystöser Entartung (multiplen Cysten) des Pancreas. Prag. medic. Wochenschr. 1899 (im Drucke begriffen). — Die geographische Verbreitung des Blasenwurmleidens, insbesondere des Alveolarechinococcus der Leber und dessen Casuistik seit 1886 (im Druck befindlich. Daselbst werden noch Literaturergänzungen gebracht.)

XVIII.

Die alimentäre Glykosurie und ihre Beziehungen zu Pancreasaffectionen.

Aus dem allgemeinen Krankenhause Hamburg-St. Georg.
(Abtheilung: Oberarzt Dr. Jollasse.)

Von

Dr. med. Erich Wille,
Assistenzarzt.

Während die Frage nach der Aetiologie des Diabetes mellitus durch die grundlegenden experimentellen Untersuchungen v. Mering's und O. Minkowski's einen bedeutenden Schritt ihrer Lösung näher gerückt ist, bildet die Frage der alimentären Glykosurie noch immer den Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Controversen. Die Ergebnisse der Forschungen auf diesem Gebiet differiren unter einander ganz ausserordentlich und ebensowenig, wie man über die Entstehungsursache dieser Erscheinung im Klaren ist, ist ihre Bedeutung für die klinische Diagnose der Erkenntniss bis jetzt zugänglich geworden:

Unter alimentärer Glykosurie versteht man das Auftreten von Traubenzucker im Harn nach Verfütterung einer gewissen Menge von Traubenzucker. Dieselbe Erscheinung beobachtet man auch m. W. bei den anderen Zuckerarten.

Schon 1772 (1763) hat Sauvage über einen Fall von alimentärer Glykosurie berichtet, die bei einem jungen Mann nach übermässigem Genuss süsser Weine entstanden war („Diabetes a vino"), eine ähnliche Beobachtung machten 1803 Nikolas und Gueudeville. In neuerer Zeit ist dann diese Erscheinung vielfach Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen und es hat sich dabei herausgestellt, dass auch der absolut gesunde Mensch regelmässig nach Genuss eines eine gewisse Grenze überschreitenden Quantums Zucker alimentäre Glykosurie (physiologische Glykosurie) bietet. Die Ursache dieser Erscheinung ist noch nicht bekannt, sie soll nach Ginsberg und Neumeister darin liegen, dass die Blut-

capillaren der Darmzotten bei der plötzlichen Ueberschwemmung des Darmes mit grossen Flüssigkeitsmengen nicht genügend schnell resorbiren können, dass dadurch ein Theil der concentrirten Zuckerlösung in die Chylusbahnen gedrängt wird, so direct in den Kreislauf überführt und von den Nieren wieder ausgeschieden wird. Da jedoch auch bei Verfütterung von Zucker in Substanz Glykosurie beobachtet ist, desgl. bei portionsweiser Dosirung der Zuckerlösung, da ferner nach directer Ueberführung des Pfortaderblutes in die Vena cava von Hahn und Nencki keine alimentäre Glykosurie beobachtet wurde (im Gegensatz allerdings zu Cl. Bernard und Pavy), so ist auch diese Erklärung nicht ausreichend. Ferner gehen die Ansichten der einzelnen Autoren über die Assimilationsgrenze noch recht weit aus einander. Während noch Worm-Müller annehmen zu müssen glaubte, dass schon bei Verfütterung von 50 gr Traubenzucker beim Gesunden Glykosurie auftrete, haben die meisten anderen Untersucher weit höhere Werthe gefunden, ja Block und Strasser rechnen schon jede Glykosurie, die nach dem Genuss von weniger als 200 gr Traubenzucker auftritt, als pathologisch. Jedenfalls ist nach unseren jetzigen Kenntnissen die Grenze der physiologischen Glykosurie ungefähr zwischen 150 und 250 gr Traubenzucker zu legen, bei kleineren Mengen auftretende Glykosurie muss wohl als pathologisch aufgefasst werden. Es ist dabei zu bemerken, dass nicht der gesammte über die Assimilationsgrenze verfütterte Zucker wieder im Urin auftritt, sondern nur ein Bruchtheil (Assimilationscoefficient) und dass dieser Bruchtheil bei der physiologischen Glykosurie geringer zu sein scheint als bei der pathologischen.

Ob man bei den Versuchen mit chemisch reinem oder dem im Handel käuflichen rohen Traubenzucker (der nur 66 % reiner Dextrose enthält) experimentiren soll, ist ebenfalls noch nicht entschieden. Während Kraus und Ludwig annehmen, dass bei dem rohen Traubenzucker in Folge von Verunreinigungen mit anderen dextrinähnlichen Körpern (Amylin, Gallisin) die alimentäre Glykosurie weit leichter auftritt als beim chemisch reinen Traubenzucker, sind Oordt und andere entgegengesetzter Meinung. Es würde zuweit führen, auf alle die physiologischen und chemischen Erörterungen über diese Streitpunkte einzugehen, ich will hier nur noch erwähnen, dass auch über die Frage, welche Zuckerart die niedrigste Assimilationsgrenze hat, ebensowenig Einigkeit herrscht, wie darüber, ob der im Urin erscheinende Zucker regelmässig der gleiche wie der verfütterte ist und ob Abweichungen davon als besondere

pathologische Symptome aufzufassen sind (Roque und Linossier. Worm-Müller).

Schon frühzeitig hat man dann versucht, die Alimentärglykosurie als Hülfsmittel bei der klinischen Differentialdiagnose zu verwerthen und über ihren Werth oder Unwerth als solchen bei den verschiedensten Krankheiten sind eine grosse Reihe klinischer Beobachtungen und Erfahrungen veröffentlicht.

Vor Allem hat da eine lange Zeit die Frage nach dem Zusammenhange zwischen alimentärer Glykosurie und Lebererkrankungen die Forscher beschäftigt. Nachdem es Pavy und Cl. Bernard durch Ausschaltung der Leber aus dem Zuckerumlauf gelungen war, alimentäre Glykosurie hervorzurufen, ein Ergebniss, welches allerdings von späteren Untersuchern (Hahn, Nencki) nicht bestätigt werden konnte, sind eine grössere Anzahl sowohl experimenteller Untersuchungen über Alimentärglykosurie bei Störung der Leberfunctionen, wie auch klinischer Beobachtungen darüber bei den verschiedenen Lebererkrankungen veröffentlicht. Es zeigt sich dabei in der Literatur, dass fast ebenso entschieden, wie die ersten Arbeiten über dieses Thema den Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und alimentärer Glykosurie behaupteten, die Mehrzahl der neueren diesen leugnen; während Colrat noch in der alimentären Glykosurie „ein Signal theilweisen oder totalen Pfortaderverschlusses, durch Compression, Pylephlebitis oder Cirrhose hervorgerufen," sah, bezeichnet Zülzer die alimentäre Glykosurie bei Leberkrankheiten geradezu als eine Seltenheit und de Campagnolle „zieht aus den Erfahrungen der verschiedenen Autoren den Schluss, dass das Colrat'sche Symptom weder als ein Zeichen von Pfortaderverschluss noch als Signal einer tiefen Veränderung der Leberzellen angesehen werden kann, und dass die Abwesenheit der alimentären Glykosurie andererseits ebensowenig ein Kriterium für die Integrität dieser Zellen bieten darf."

Neuerdings ist dann eine Reihe von Arbeiten veröffentlicht über das Auftreten von alimentärer Glykosurie bei den verschiedenen Erkrankungen, organischen wie functionellen, des Centralnervensystems und man hat sie hier vor Allem häufig bei der traumatischen Neurose (36 % nach Strauss) beobachtet; auch bei anderen functionellen Erkrankungen, wie Neurasthenie, Hysterie, ist die alimentäre Glykosurie in einer Reihe von Fällen gefunden, während die Epilepsie und die nicht traumatischen Neurosen für gewöhnlich dieses Symptom vermissen lassen.

Auch bei den organischen Krankheiten des Centralnerven-

systems tritt mehrfach Glykosurie auf, nach van Oordt in 14% seiner Fälle. Dieser deutet die alimentäre Glykosurie als die Folge eines pathologischen Vorganges im Centralnervensystem, wobei bei den organischen Erkrankungen die Nähe des Diabetescentrums als Ursache in Betracht zu ziehen sei, während er bei den functionellen einen allgemein psychogenen Ursprung annimmt, also bei den traumatischen Neurosen kein Gewicht auf das Trauma legt. Es ist hier auch noch das relativ häufige Vorkommen der alimentären Glykosurie beim Morbus Basedowii zu erwähnen, und im Zusammenhang damit ist es interessant, dass in jüngster Zeit von verschiedenen Untersuchern gefunden worden ist, dass nach Gaben von Thyreoideatabletten ziemlich leicht alimentäre Glykosurie bei Personen hervorgerufen werden konnte, die vordem dieses Symptom nicht boten, so dass Strauss in der Thyreoideazufuhr den agent provocateur für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie sieht. Auch sonst will man verschiedenen anderen Arzneimitteln theils einen anregenden, theils einen hemmenden Einfluss auf die alimentäre Glykosurie einräumen. Dann sind hier die Befunde von alimentärer Glykosurie anzuführen, die man bei einer Anzahl von Fällen von seniler Demenz, chronischem Alkoholismus (Delirium tremens), chronischen Bleivergiftungen gemacht hat, ferner die Beobachtungen von Strümpell, der bei habituellen Biertrinkern, die sich sämmtlich durch Wohlbeleibtheit auszeichneten, leicht alimentäre Glykosurie hervorrufen konnte. Strümpell erklärt bei ihnen diese Erscheinung damit, dass durch die dauernde intensive Zufuhr der im Bier gelösten Kohlehydrate schon vorher eine starke Inanspruchnahme der zuckerzersetzenden Function des Körpers (welche dies ist, darauf will er nicht weiter eingehen) vorhanden war, die nun jetzt dem auf einmal zugeführten Traubenzuckerquantum nicht Stand halten kann. Strümpell führt dann noch an, dass bei marantischen Individuen deshalb keine Neigung zur alimentären Glykosurie vorhanden sei, weil bei ihnen die Resorption im Darm erheblich verlangsamt ist, die zuckerzersetzende Function also nur allmählich in Thätigkeit zu treten braucht.

Demgegenüber ist Laubenheimer nach seinen Befunden bei geistesgesunden alten Siechen gerade der Ansicht, dass alimentäre Glykosurie doch möglicherweise eine physiologische Altersveränderung sein könnte.

Endlich habe ich hier noch die Untersuchungen von Poll und de Campagnolle über alimentäre Glykosurie bei Fiebernden hervorzuheben, wobei die Wahrnehmung von hohem Interesse ist, dass

diese Erscheinung nur bei acuten fieberhaften Erkrankungen beobachtet ist, während bei floriden Phthisen trotz höchster Fiebersteigerungen alimentäre Glykosurie nicht gefunden werden konnte.

Wie aus diesen Ausführungen ersichtlich, umfasst die Anzahl der Erkrankungen, bei denen man alimentäre Glykosurie beobachtet hat, ein sehr grosses Gebiet der menschlichen Pathologie; dabei ist Folgendes hervorzuheben: erstens: die Ergebnisse der Untersuchungen bei den einzelnen Krankheitsarten widersprechen sich häufig direct; ferner: ein grosser Theil der Autoren hat bei den Krankheiten, die sie in ihrer Stellung zur alimentären Glykosurie zur Untersuchung heranzogen, nur bei einem mehr oder weniger kleinen Bruchtheil ihrer Fälle diese Erscheinung hervorrufen können, und drittens: eine Erklärung des Symptoms an sich, und weshalb es bei einer Anzahl von Krankheitsfällen derselben Art auftrat, bei anderen ausblieb, ist grösstentheils nicht erfolgt. Es ergibt sich also aus alledem, dass in der alimentären Glykosurie bis jetzt ein sicheres Hülfsmittel zur Diagnose einer bestimmten Krankheit noch nicht gefunden ist. Nun stimmen aber die meisten Autoren darin überein, dass sehr häufig in der alimentären Glykosurie ein Vorläufer einer später in Erscheinung tretenden spontanen Glykosurie oder eines echten Diabetes mellitus zu erblicken ist, ja Manche sehen in ihr direct die leichteste Form des Diabetes mellitus. Es haben nun die letzten Jahre seit Mering und Minkowski's grundlegenden Arbeiten uns werthvolle Aufschlüsse über die Aetiologie des Diabetes mellitus gebracht, und es fragt sich daher, ob man nicht auf Grund dieser Ergebnisse auch einen besseren Einblick in das Wesen der alimentären Glykosurie erhalten kann.

v. Mering und seine Schüler haben durch experimentelle Untersuchungen an Hunden und anderen Thieren gezeigt, dass die Totalexstirpation des Pancreas regelmässig einen in kurzer Zeit zu Tode führenden echten Diabetes mellitus mit allen klinischen Symptomen dieser Krankheit hervorruft. Wir wissen ferner durch sie, dass bei Zurücklassung auch nur eines kleinen Theiles der Drüse der Diabetes nicht auftritt oder jedenfalls nur eine kurze Zeit währende Glykosurie sich zeigt, die bald wieder verschwindet. Es ist weiter nachgewiesen, dass dieses Reststück Pancreas, wenn es nur ernährt bleibt, ganz von seinem eigentlichen Platze entfernt werden kann, z. B. unter die Haut verpflanzt werden kann, ohne dadurch von seinem Diabetes hemmenden Einflusse etwas einzubüssen, dass also der Ductus Wirsungianus, die Verbindung mit dem Darm in dieser Hinsicht keine Rolle spielen, die Ausübung dieser

Function dem Pancreas also auf anderem Wege möglich sein muss. Dass diese Function dem Pancreas an sich und nicht seinem nervösen Apparat zukommt, ist dadurch nachgewiesen, dass die Zerstörung des Plexus coeliacus keine Glykosurie hervorgerufen hat.

Welches nun diese Function ist und auf welchem Wege sie dem Körper sich dienstbar macht, ist uns bis jetzt unbekannt. Es sind die mannigfachsten Theorien und Hypothesen darüber aufgestellt, ohne dass sie bis jetzt unwiderlegliche Beweiskraft gefunden haben; wir können uns also nur so weit aussprechen, dass das Pancreas eine physiologische Function ausübt, die in bisher noch unbekannter Weise und auf bisher noch unbekanntem Wege den intermediären Zuckerstoffwechsel im Organismus beeinflusst. (Secrétion interne. Active Secretion Hansemann's.) Wie nun oben schon gesagt, ist diese Function nicht an den unversehrten Bestand der ganzen Drüse geknüpft und dem entspricht auch die klinische Erfahrung, dass selbst bei schweren Zerstörungen des Pancreas durch Neubildungen oder Eiterungen häufig keine Glykosurie beobachtet wurde. Es ist aber weiter gezeigt, dass nach theilweiser Exstirpation des Pancreas doch häufig einige Zeit lang spontane Glykosurie auftrat, die allerdings später wieder in Genesung überging, dass also der operative Eingriff, die Schädigung des Organs, eine wenn auch nur zeitweilige Schädigung der den Zuckerstoffwechsel beeinflussenden Function hervorrief. Und die leichteste Form dieser Functionsschädigung, die alimentäre Glykosurie, ist ebenfalls bei der experimentellen Organschädigung gefunden, indem Minkowski sowohl wie Oser ihr Auftreten beim Hunde nach einer theilweisen Pancreasentfernung gesehen haben, die an sich keine spontane Glykosurie nach sich gezogen hatte. Es liegt nun nahe, aus diesen experimentellen Untersuchungen den Ausgangspunkt auch für klinische Beobachtungen zu machen und daraus die Schlussfolgerung zu ziehen, dass Pancreaserkrankungen, die nicht so hochgradig sind, oder derartig sind, dass sie eine spontane Glykosurie im Gefolge haben, doch eine alimentäre Glycosurie mit sich bringen. Von dieser Schlussfolgerung aus begann ich denn auch meine Untersuchungen.

Pancreaserkrankungen aller Art sind nun zwar auf dem Sectionstisch durchaus keine Seltenheit, in dem überwiegend grössten Theil aller Fälle aber fehlt uns beim Lebenden der sichere Anhalt einer solchen Diagnose. Um daher genügend Material für meine Untersuchungen zu bekommen, habe ich zuerst jeden Patienten, dessen körperlicher Zustand eine Fütterung mit Traubenzucker per

os irgendwie zuliess, auf alimentäre Glykosurie untersucht und habe dann bei jedem Patienten, der zum Exitus letalis kam und gefüttert war, ob er nun alimentäre Glykosurie geboten hatte oder nicht, das Pancreas einer eingehenden mikroskpischen Untersuchung unterzogen.

Ich möchte mir an dieser Stelle erlauben, den Herren Collegen, die mir in liebenswürdigster Weise ihre Patienten für meine Versuche zur Verfügung gestellt haben, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Ich bin bei meinen Fütterungsversuchen dergestalt vorgegangen, dass ich den Patienten, deren Urin am Tage vorher ebenso wie bei der Aufnahme ins Krankenhaus sich als zuckerfrei erwiesen hatte, am Morgen des Versuchstages, nachdem der Nachturin gelassen war, als erstes Frühstück in $^1/_2$ l Kaffee oder Thee aufgelöst 75 bis 100 gr Traubenzucker verabreichte. Die Patienten wurden dann angehalten von 2 zu 2 Stunden Urin zu lassen. Dieser wurde gesondert aufgefangen und einzeln auf seinen Zuckergehalt untersucht. Ich verfütterte in den ersten Fällen chemisch reinen Traubenzucker, in der Folgezeit dann den käuflich rohen, und zwar von dem reinen für gewöhnlich 75 gr, von dem rohen 100 gr und in einzelnen Fällen 150 gr. Ich habe keinen merkbaren Unterschied beider Zuckerarten in ihrer Wirkung auf das Zustandekommen der Alimentärglykosurie gefunden. Die Menge von 100 gr wählte ich in Uebereinstimmung mit der Mehrzahl der anderen Untersucher. Ueble Folgen des Fütterungsversuches habe ich eigentlich nie gesehen, nur vereinzelt brachen Patienten den Thee wieder aus oder fühlten sich elend im Magen hinterher, grösstentheils wurde er gut vertragen, wenn auch die starke Süssigkeit des Trankes den meisten Patienten kein besonderes Wohlgefallen erregte. Die übrige Kost am Tage wurde nicht geändert und die Patienten bekamen ihre Essensform wie zuvor.

Die zweistündlich aufgefangenen Urinmengen wurden dann gesondert auf ihren Zuckergehalt untersucht, nachdem etwa vorhandenes Eiweiss zuvor ausgefällt war, und zwar wandte ich regelmässig sowohl die Nylander'sche wie die Trommer'sche Probe an. Fielen beide Proben positiv aus, so controlirte ich das Resultat vermittelst der Gährungsprobe unter allen Cautelen und bestimmte das specifische Gewicht, in den weitaus meisten Fällen habe ich auch durch den Polarisationsapparat den quantitativen Zuckergehalt festgestellt. Es hat sich dabei gezeigt, dass in der ganz über-

wiegenden Mehrzahl der positiven Fälle der Zuckergehalt des Urins 2 Stunden nach der Fütterung am höchsten war, nach 4 Stunden nur noch spurenweise auftrat, um dann wieder völlig zu verschwinden. Nur sehr selten trat der Zucker erst in den später gelassenen Urinmengen auf, einmal konnte ich ihn erst 10 Stunden später feststellen und ebenfalls nur selten hielt die Zuckerausscheidung länger als 4 Stunden an (einmal erst nach 48 Stunden verschwindend). Die Menge des im Urin wieder auftretenden Zuckers war grösstentheils gering, 0,2—0,6 %, doch habe ich bis zu 1,8 % in seltenen Fällen beobachtet. Fiel der Fütterungsversuch positiv aus, so wurde er regelmässig wöchentlich wiederholt, bei einer Reihe von Patienten fünf- und mehrmal. Beim negativen Ausfall habe ich bei den Patienten, bei denen ich eine Erkrankung des Pancreas erwarten konnte, ebenfalls den Versuch wöchentlich wiederholt, sonst es bei der einmaligen Untersuchung bewenden lassen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Pancreas bin ich derart verfahren, dass ich 5—6 Stücke aus verschiedenen Theilen des Pancreas quer durch das ganze Organ herausschnitt, diese in Sublimat gehärtet, in Celloidin oder Paraffin einbettete und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson färbte.

Ich kann hier nun über Fütterungsversuche an ca. 800 Patienten berichten (von denen sind mir 130 Untersuchungen an ebensoviel secundär syphilitisch Erkrankten in liebenswürdigster Weise von Herrn Dr. Manchot zugestellt) und es vertheilen sich die einzelnen Krankheiten ungefähr wie folgt. Von bösartigen Neubildungen untersuchte ich 60 Fälle, von denen 14 alimentäre Glykosurie boten (die Zahlen in Klammern bedeuten die Fälle mit positiv ausgefallener alimentärer Glykosurie), nämlich:

6 (0) primäre Oesophaguscarcinome,
23 (5) Magencarcinome,
4 (3) Pancreascarcinome,
4 (1) Gallenblasencarcinome,
4 (1) Darmcarcinome,
6 (0) Uteruscarcinome,
3 (0) Rachen- und Kehlkopfcarcinome,
1 (0) Harnblasencarcinom,
4 (2) verborgene Carcinome,
2 (1) Oberschenkelsarkome,
1 (1) Nierensarkom,
2 (0) Hirntumoren.

Es wurden ferner untersucht von chronischen Erkrankungen:

24 (1) Leber- und Gallenblasenerkrankungen,
18 (0) Nierenkrankheiten,
45 (1) Magen-Darmleiden,
14 (0) runde Magengeschwüre,
15 (0) Uteruserkrankungen,
25 (0) Chlorosen,
36 (2) rheumatische Erkrankungen,
13 (0) Herzklappenfehler,
96 (2) Lungentuberkulosen,
24 (2) sonstige Lungenkrankheiten,
10 (2) Arteriensclerosen mit Myodegeneratio cordis,
5 (0) Blasenleiden,
7 (0) Marasmus senilis,
63 (2) anderweitige, grösstentheils chronisch-chirurgische Erkrankungen.

Ferner fand ich bei 10 Fällen von Gravidität resp. Puerperium 4 mal alimentäre Glykosurie.

Von den chronischen Vergiftungen untersuchte ich 38 (8) Fälle von chronischem Alkoholismus, davon 4 (2) im Delirium tremens. Ferner 12 (1) Neuritis alcoholica,
3 (0) sonstige Vergiftungen.

Von Nervenleiden, Hirn- und Rückenmarkserkrankungen standen mir folgende Fälle zur Verfügung:

22 (6) Hysterie,
7 (0) Epilepsie,
5 (1) traumatische Neurose,
1 (0) Psychose,
14 (0) multiple Sclerose und Tabes dorsalis,
12 (2) Apoplexia cerebri,
1 (1) Beri-Beri,
2 (0) Hirntumoren (s. oben),
1 (0) Pachymeningitis haemorrhagica,
1 (0) Hirnabscess (doch trat bei diesem, der längere Zeit nicht mehr gefüttert war, 3 Tage vor seinem Tode plötzlich spontane Glykosurie auf).

Und ferner in der Reconvalescenz nach fieberhaften Erkrankungen:

7 (0) Malaria tropica,
18 (0) Pneumonia crouposa,
3 (0) Empyema pulm.,

14 (0) Polyarthritis rheumatica acuta,
20 (1) Typhus abdominalis,
3 (0) Erysipelas faciei.

Im Fieber selbst habe ich bei der epidemischen Cerebro-Spinalmeningitis in einem Falle längere Zeit Alimentärglykosurie beobachtet, die in der Reconvalescenz wieder verschwand, desgl. bei einem Falle von Lungengangrän.

Ferner fand ich bei einer doppelseitigen katarrhalischen Pneumonie 17 Stunden vor dem Tode kurz vor dem Wiederanstieg des Fiebers ebenfalls Alimentärglykosurie (s. Tafel I Nr. 9).

Bei den hohen remittirenden Fiebersteigerungen der Phthisiker habe ich keinen Einfluss des Fiebers auf die Zuckerausscheidung beobachten können.

Und endlich bei Geschlechtskrankheiten:

5 (0) Gonorrhoe,
8 (0) tertiäre Syphilis und
131 (7) secundäre Syphilis.

Von diesen Patienten sind nun 77 zum Exitus letalis und zur Autopsie gekommen, und ich kann über deren Sectionsbefund folgendes berichten (s. Tabelle S. 556—575).

Es entsteht nun die Frage, welche Schlussfolgerungen aus den angeführten Sectionsresultaten zu ziehen sind. Dass die alimentäre Glykosurie nicht lediglich einer Erkrankung des Pancreas ihre Entstehung verdankt, lehrt schon ein Blick auf die vorliegenden Tabellen. Hätte sich diese Erwägung, von der ich im Beginn meiner Untersuchungen ja ausging, bestätigt, so müsste sich herausstellen, dass regelmässig bei positiver alimentärer Glykosurie das Pancreas erkrankt gefunden wurde und regelmässig bei fehlender Glykosurie das Pancreas vollkommen intact war. Dass der 2. Theil dieser Prämisse nicht zustrifft, erhellt aus den wenn auch seltenen schwereren pathologischen Veränderungen des Organs, die ich in dem 2. Theil der Tabellen über die Befunde bei fehlender Glykosurie beschrieben habe. Ich könnte allerdings hier zu Gunsten der oben geltend gemachten Theorie anführen, dass das Ausbleiben alimentärer Glykosurie nach Verfütterung von 100 gr Traubenzucker in diesen Fällen durchaus nicht beweist, dass nicht doch in Folge der Pancreaserkrankung eine Herabsetzung der glykolytischen Function im Organismus bestand, da wir ja über die Assimilationsgrenze und ihre Schwankungen noch durchaus nicht im Klaren sind und vielleicht schon bei etwas höherer Traubenzuckerzufuhr die alimentäre Glykosurie dennoch eingetreten wäre. Der Untergrund für eine solche

Sectionsbefund bei positiver alimentärer Glykosurie.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Zahl der Untersuchungen	Davon positiv	Sectionsdiagnose	Besondere Bemerkungen
1	J. A. Präckel, 43 Jahre, Maschinistenfrau. † 13. V. 1897	Carcinoma pancreatis	2 am 5. IV. 100,0 gr Traubenzucker, am 8. IV. 75,0 gr	2 beide 0,2% polarisirend. Nie spontane Glykosurie	Carcinom des Pancreaskopfes u. des Duodenum. Cystenbildung im Pancreas. Enorme Ektasie der Gallenwege. Carcinom der retroperitonealen Drüsen. Induration der Niere. Lobulärer Infarkt des rechten Unterlappens. Vereiterte Laparotomiewunde. Hochgradiger Icterus.	Das Pancreas war durch das Carcinom des Kopfes und die wahrscheinlich consecutive Cystenbildung des Pancreaskörpers fast vollkommen zerstört und es waren nur noch kleine Reste normalen Drüsengewebes vorhanden. Die klinisch angenommenen Lebermetastasen bestanden nicht. Leber ohne pathologische Veränderungen.
2	D. D. Biel, 68 Jahre, Arbeiter. † 13. VII. 1897	Carcinoma hepatis	1 19. VI. 100,0 gr Traubenzucker	1 spec. Gew. 1025, chemische Reaction, Gährung, Polarisation positiv 0,15%	Vom Pylorus ausgehendes Carcinom mit Metastasen in der Leber, in den retroperitonalen Drüsen und im Pancreas. Pneumonie des rechten Unterlappens. Ductus choledochus, Ductus Wirsungianus durchgängig.	Pancreas von normaler Grösse, derb, grauroth, unlöslich verwachsen an der Hinterfläche des Kopfes mit einem gänseeigrossen Geschwulstknoten (Drüsenmetastase). Mikroskopisch ist der Pancreaskopf zum grossen Theil durch die carcinomatöse Neubildung (Cylinderzellenkrebs) ersetzt, von der aus zungenförmig in das noch erhaltene Parenchym Ausläufer ausgehen. In weitem Umkreise davon sind frische Entzündungsheerde reichlich im interstitiellen Bindegewebe zu finden.
3	L. Giessler, 41 Jahre, Locomotivführer. † 1. XI. 1897	Carcinoma ventriculi. Metastasen in den Rippen und im rechten Humerus	7 29. VIII., 31. VIII., 6. IX., 15. IX., 20. IX., 5. X., 12. X. je 100,0 gr Traubenzucker	4 29. VIII. 1,17%, 31. VIII. 0,8%, 20. IX. 0,7%, 5. X. 0,7%	Von der vorderen Magenwand ausgehendes Carcinom mit Metastasen in den Knochen und im Pancreas. Herz stark pigmentirt und verfettet. Lobuläre Pneumonien in beiden Unterlappen. Eisenleber.	Pancreas etwas vergrössert, walzenförmig, aus der Umgebung leicht loszulösen. Im Pancreaskörper mehrere fast linsengrosse Krebsmetastasen. Das Carcinom erweist sich mikroskopisch als Scirrhus. In seiner Umgebung sind im Bindegewebe vereinzelte Rundzelleninfiltrationen zu finden. Die Acini erscheinen auseinandergedrängt und atrophisch. Auch vereinzelte grössere Entzündungsheerde sind an anderen Stellen im Pancreas nachweisbar, stellenweise führen sie nestförmig angeordnete epithelioide Zellen mit sich (verschleppte Krebszellen).

4	H. E. Michaelsen, 64 Jahr. † 22. VIII. 1897	Apoplexia sanguinolenta. Hemiplegia sinistra, Pneumonie	1 12. VIII. 1897 100,0 gr Traubenzucker	1 polarisirt 0,8%, der Zucker wird noch 48 Stunden später beobachtet, um dann zu verschwinden	Kyphoskoliose. Pneumonie des linken Unterlappens. Braune Atrophie des Herzens. Multiple Erweichungsheerde in den Hirncentren. Frische Blutung im rechten Gyrus praecentralis. Schrumpfniere. Pancreasatrophie. (Aus der Anamnese: Schlaganfall Mitte Juli.)	Pancreas 45,0 gr schwer, weich, hellgelb verfärbt. Mikroskopisch: Mässig hochgradige Fettinfiltration. Starke Endarteriitis. Aeltere und frische Entzündungen im interstitiellen Bindegewebe, welches durchweg vermehrt erscheint, mit stellenweisem Untergang des Parenchyms. Grosser Blutreichtum des Organs. Leber gesund.
5	M. F. Leike, 69 Jahre, Contorbotenwittwe. † 22. XII. 1897	Carcinoma occultum. Metastasen der Leber und des Pancreas (?)	7 7. X., 19. X., 25. X., 5. XI., 18. XI., 23. XI., 10. XII. je 100,0 gr Traubenzucker	3 7. X. 0,6% polarisirend, 5. XI. Spuren vergährend, 10. XII. vergährt, Spuren 0,1% polarisirend	Allgemeiner Icterus. Hydropericard. Arteriensclerose. Emphysema pulmonum. Hydrothorax. Ascites. Primäres Gallenblasencarcinom. Gallensteine in der Gallenblase und im Ductus choledochus, welcher in schwieliges, carcinös infiltrirtes Gewebe eingebettet ist, das mit den Pancreaskopf unlöslich verwachsen ist.	Der Pancreaskopf ist von der carcinomatösen sehr derben Geschwulstmasse umwuchert und nicht von ihr loszupräpariren. Mikroskopisch sieht man nur an einer Stelle ein direktes Hineinwuchern der Neubildung in das interstitielle Bindegewebe des Pancreaskopfes mit consecutiver Atrophie des Parenchyms. Sonst ist das Organ von Carcinom frei, aber stark verfettet, die Acini sind mässig atrophisch, das Bindegewebe nicht vermehrt.
6	A. B. Knoff, 65 Jahre, Kaufmannswittwe. † 4. X. 1897	Carcinoma recti, Carcinose der Leber	1 18. IX. 75,0 gr Traubenzucker	1 0,2% polarisirend, 0,15% vergährend, chemisch positiv	Stenosirendes Carcinom d. Rectums mit Metastasen der Lungen, der Leber, der Nebennieren, des Bauchfells, des linken Ovariums, der retroperitonealen Drüsen. Gallenblasensteine. Braune Atrophie der Herzmuskulatur. Der Pancreaskopf ist mit den Drüsen verwachsen.	Pancreas makroskopisch intact. Mikroskopisch: Diffuse, ausserordentlich hochgradige, interstitielle Pancreatitis mit massenhaften Rundzellenanhäufungen im verbreiterten Bindegewebe und Untergang des Parenchyms. Zahlreiche kleinste metastatische Carcinomheerde im Bindegewebe.

Sectionsbefund bei positiver alimentärer Glykosurie.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Zahl der Untersuchungen	Davon positiv	Sectionsdiagnose	Besondere Bemerkungen
1	J. A. Präckel, 43 Jahre, Maschinistenfrau. † 13. V. 1897	Carcinoma pancreatis	2 am 5. IV. 100,0 gr Traubenzucker, am 8. IV. 75,0 gr	2 beide 0,2% polarisirend. Nie spontane Glykosurie	Carcinom des Pancreaskopfes u. des Duodenum. Cystenbildung im Pancreas. Enorme Ektasie der Gallenwege. Carcinom der retroperitonealen Drüsen. Induration der Niere. Lobulärer Infarkt des rechten Unterlappens. Vereiterte Laparotomiewunde. Hochgradiger Icterus.	Das Pancreas war durch das Carcinom des Kopfes und die wahrscheinlich consecutive Cystenbildung des Pancreaskörpers fast vollkommen zerstört und es waren nur noch kleine Reste normalen Drüsengewebes vorhanden. Die klinisch angenommenen Lebermetastasen bestanden nicht. Leber ohne pathologische Veränderungen.
2	D. D. Biel, 68 Jahre, Arbeiter. † 13. VII. 1897	Carcinoma hepatis	1 19. VI. 100,0 gr Traubenzucker	1 spec. Gew. 1025, chemische Reaction, Gährung, Polarisation positiv 0,15%	Vom Pylorus ausgehendes Carcinom mit Metastasen in der Leber, in den retroperitonalen Drüsen und im Pancreas. Pneumonie des rechten Unterlappens. Ductus choledochus, Ductus Wirsungianus durchgängig.	Pancreas von normaler Grösse, derb, grauroth, unlöslich verwachsen an der Hinterfläche des Kopfes mit einem gänseeigrossen Geschwulstknoten (Drüsenmetastase). Mikroskopisch ist der Pancreaskopf zum grossen Theil durch die carcinomatöse Neubildung (Cylinderzellenkrebs) ersetzt, von der aus zungenförmig in das noch erhaltene Parenchym Ausläufer ausgehen. In weitem Umkreise davon sind frische Entzündungsheerde reichlich im interstitiellen Bindegewebe zu finden.
3	L. Giessler, 41 Jahre, Locomotivführer. † 1. XI. 1897	Carcinoma ventriculi. Metastasen in den Rippen und im rechten Humerus	7 29. VIII., 31. VIII., 6. IX., 15. IX., 20. IX., 5. X., 12. X. je 100,0 gr Traubenzucker	4 29. VIII. 1,17%, 31. VIII. 0,8%, 20. IX. 0,7%, 5. X. 0,7%	Von der vorderen Magenwand ausgehendes Carcinom mit Metastasen in den Knochen und im Pancreas. Herz stark pigmentirt und verfettet. Lobuläre Pneumonien in beiden Unterlappen. Eisenleber.	Pancreas etwas vergrössert, walzenförmig, aus der Umgebung leicht loszulösen. Im Pancreaskörper mehrere fast linsengrosse Krebsmetastasen. Das Carcinom erweist sich mikroskopisch als Scirrhus. In seiner Umgebung sind im Bindegewebe vereinzelte Rundzelleninfiltrationen zu finden. Die Acini erscheinen auseinandergedrängt und atrophisch. Auch vereinzelte grössere Entzündungsheerde sind an anderen Stellen im Pancreas nachweisbar, stellenweise führen sie nestförmig angeordnete epithelioide Zellen mit sich (verschleppte Krebszellen).

4	H. E. Michaelsen, 64 Jahr. † 22. VIII. 1897	Apoplexia sanguinolenta. Hemiplegia sinistra, Pneumonie	1 12. VIII. 1897 100,0 gr Traubenzucker	1 polarisirt 0,8 %, der Zucker wird noch 48 Stunden später beobachtet, um dann zu verschwinden	Kyphoskoliose. Pneumonie des linken Unterlappens. Braune Atrophie des Herzens. Multiple Erweichungsheerde in den Hirncentren. Frische Blutung im rechten Gyrus praecentralis. Schrumpfniere. Pancreasatrophie. (Aus der Anamnese: Schlaganfall Mitte Juli.)	Pancreas 45,0 gr schwer, weich, hellgelb verfärbt. Mikroskopisch: Mässig hochgradige Fettinfiltration. Starke Endarteriitis. Aeltere und frische Entzündungen im interstitiellen Bindegewebe, welches durchweg vermehrt erscheint, mit stellenweisem Untergang des Parenchyms. Grosser Blutreichtum des Organs. Leber gesund.
5	M. F. Leike, 69 Jahre, Contorbotenwittwe. † 22. XII. 1897	Carcinoma occultum. Metastasen der Leber und des Pancreas (?)	7 7. X., 19. X., 25. X., 5. XI., 18. XI., 23. XI., 10. XII. je 100,0 gr Traubenzucker	3 7. X. 0,6 % polarisirend, 5. XI. Spuren vergährend, 10. XII. vergährt, Spuren 0,1 % polarisirend	Allgemeiner Icterus. Hydropericard. Arteriensclerose. Emphysema pulmonum. Hydrothorax. Ascites. Primäres Gallenblasencarcinom. Gallensteine in der Gallenblase und im Ductus choledochus, welcher in schwieliges, carcinös infiltrirtes Gewebe eingebettet ist, das mit den Pancreaskopf unlöslich verwachsen ist.	Der Pancreaskopf ist von der carcinomatösen sehr derben Geschwulstmasse umwuchert und nicht von ihr loszupräpariren. Mikroskopisch sieht man nur an einer Stelle ein direktes Hineinwuchern der Neubildung in das interstitielle Bindegewebe des Pancreaskopfes mit consecutiver Atrophie des Parenchyms. Sonst ist das Organ von Carcinom frei, aber stark verfettet, die Acini sind mässig atrophisch, das Bindegewebe nicht vermehrt.
6	A. B. Knoff, 65 Jahre, Kaufmannswittwe. † 4. X. 1897	Carcinoma recti, Carcinose der Leber	1 18. IX. 75,0 gr Traubenzucker	1 0,2 % polarisirend, 0,15 % vergährend, chemisch positiv	Stenosirendes Carcinom d. Rectums mit Metastasen der Lungen, der Leber, der Nebennieren, des Bauchfells, des linken Ovariums, der retroperitonealen Drüsen. Gallenblasensteine. Braune Atrophie der Herzmuskulatur. Der Pancreaskopf ist mit den Drüsen verwachsen.	Pancreas makroskopisch intact. Mikroskopisch: Diffuse, ausserordentlich hochgradige, interstitielle Pancreatitis mit massenhaften Rundzellenanhäufungen im verbreiterten Bindegewebe und Untergang des Parenchyms. Zahlreiche kleinste metastatische Carcinomheerde im Bindegewebe.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Zahl der Untersuchungen	Davon positiv	Sectionsdiagnose	Besondere Bemerkungen
7	J. C. F. Möller, Tapeziererswittwe. † 19. II. 1898	Arthritis deformans, Emphysema pulmonum	2 26. IX., 9. X. 1897	2 26. IX. 0,8 % polarisirend, 9. X. 0,2 % vergährend und 0,3 % polarisirend	Emphysema pulmonum. Arthritis deformans. Arteriensklerose. Hochgradigste Pancreasatrophie. Leber, Gallenblase, Niere, ohne pathologische Veränderung.	Pancreas wiegt 25 gr ist plattgedrückt, klein, sehr schwer von seiner Umgebung lösbar, ziemlich weich, weissgrauröthlich, von deutlicher Structur. Mikroskopisch findet man eine ganz ausserordentliche Verfettung des Organs, daneben eine hochgradige Atrophie des Pancreasparenchyms, im allgemeinen ohne entsprechende Vermehrung des Bindegewebes. Nur an einzelnen Stellen findet man breite, ziemlich kernreiche Bindegewebsbalken, welche zwischen die einzelnen Acini hineinziehen und dieselben theilweise zum Untergang gebracht haben.
8	M. Schwartz, 66 Jahre, Arbeiterswittwe. † 21. I. 1898	Apoplexia cerebri. Myocarditis. Chron. Bronchitis	1 17. I. 1898 100,0 gr Traubenzucker	1 17. I. 1898 0,25 % vergährend, 0,3 % polarisirend	Myodegeneratio cordis. Arteriensclerose. Colloidstruma. Bronchitis purulenta. Schrumpfniere. Fettleber. Fettdurchwachsung des Pancreas. Uterusmyom. Ovarialcystom. Erweichungscysten im linken Hinterhauptslappen.	Pancreas von normaler Grösse, 65 gr schwer, von weicher Consistenz. Auf dem Durchschnitt von gelbweisser Farbe. Man sieht das ganze Organ durchwachsen von gelbglasigem Fett. Mikroskopisch: Hochgradige Fettinfiltration. Abgesehen von einer mässig weit vorgeschrittenen Selbstverdauung erscheint das Pancreas im Schwanz und Körper grösstentheils von normaler Structur, nur strichweise sieht man kernarme breite Bindegewebsbalken in das Parenchym hineinziehend und dieses z. Th. atrophisch. Im Kopf ist die Bindegewebswucherung bedeutend hochgradiger, vielfach sind die Acini ganz umschlossen und zum Untergang gebracht. Nur in der Nähe des Ductus Wirsungianus finden sich grössere frische Entzündungsheerde, sonst ist das Bindegewebe fasrig, kernarm.

9	J. H. Pape, 52 Jahre, Arbeiter. † 26. I. 1898	Arteriensclerose. Myocarditis. Emphysem. Katarrhalische Pneumonie	1 25. I. 1898 100,0 gr Traubenzucker	1 25. I. 1898 polarisirend 1,7 % Zucker	Obliteration des Herzbeutels. Myodegeneratio cordis. Arteriensclerose. Emphysema pulmonum. Pneumonia catarrhalis lob. inf. dupl. Beginnende Schrumpfniere.	Pancreas makroskopisch gesund. Mikroskopisch finden sich vereinzelte erheblichere frische Blutungen mit Zertrümmerung des Parenchyms. Sonst ist das Organ nicht pathologisch verändert. Leber gesund.
10	W. E. Burius, 41 Jahre, Schmied. † 13. III. 1898	Carcinoma ventriculi	4 8. XII. 1897, 23. XII. 1897, 18. I. 1898 je 100 gr Traubenzucker, 25. I. 1898 140,0 gr Traubenzucker (theilweise ausgebrochen)	2 8. XII. 1897 1,3 % polarisirend, 25. I. 1898 0,5 % polarisirend, 0,5 % vergährend	Carcinoma ventriculi. Carcinose des Peritoneums u. der Mesenterialdrüsen. Leichte Trübung der Nieren.	Das Pancreas ist von normaler Grösse und Consistenz. Es ist an der Hinterfläche in weiter Ausdehnung mit dem retroperitonealen Drüsentumor verwachsen und stumpf nicht von ihm zu trennen. Mikroskopisch sieht man hier die Kapsel enorm verdickt mit zahlreichsten frischen Rundzelleninfiltrationen. Die Kapsel ist dann an den verschiedensten Stellen von der carcinomatösen Neubildung durchbrochen. Diese ist in das Pancreas selbst hineingewuchert, hat grössere Randpartien des Parenchyms vollkommen zerstört und ersetzt und schickt frische Entzündungsheerde weit in das sonst gesunde Gewebe vor sich hinaus. Leber gesund.
11	J. A. Bauer, 66 Jahre, Schneider. † 17. VII. 1898	Carcinoma occultum. Metastasen im Pancreas und den retroperitonealen Drüsen (?)	3 23. VI. 1898, 27. VI. 1898, 2. VII. 1898 je 100,0 gr Traubenzucker	3 23. VI. 0,6 % polarisirend, 27. VI. vergährt ca. $^1/_2$ %, 2. VII. 0,5 % polarisirend	Carcinom des Pancreaskörpers von Gänseeigrösse mit kleinen Metastasen der retroperitonealen Drüsen. Ringförmige Stenose des Duodenum durch umgebende Tumormassen. Narben und Divertikel im Duodenum. Gallenstein. Stauungsleber. Sonstige Organe o. B.	Das Pancreas ist in seinem mittleren Theile fast gänzlich zerstört durch ein Adeno-Carcinom. Auch auf den Kopf hat die Neubildung übergegriffen, auch hier ist in grosser Ausdehnung das Parenchym durch carcinomatöse Wucherungen verdrängt. In dem noch erhaltenen Gebiet finden sich neben lebhaften Bindegewebswucherungen frische Rundzelleninfiltrate auch innerhalb der Acini.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Zahl der Untersuchungen	Davon positiv	Sectionsdiagnose	Besondere Bemerkungen
12	D. H. Obst, 56 Jahre, Töpfer. † 6. VIII. 1898	Carcinoma ventriculi. Thrombosis venae cavae superioris	1 5. VIII. 1898 100,0 Traubenzucker	1 5. VIII. 1898 nur chemisch untersucht	Hochgradige Abmagerung. Hydropericard. Pigmentatio cordis. Hydrothorax. Ascites. Carcinoma ventriculi. Metastasen der Mesenterialdrüsen und des Pancreas. Thrombosis venae cavae sup. Leber gesund.	Das Pancreas ist mit carcinös infiltrirten retroperitonealen Drüsen fest an der Hinterfläche verwachsen. Mikroskopisch zeigt sich hier in grösster Ausdehnung die Kapsel stark verdickt mit zahlreichen Rundzellenanhäufungen. Nur an vereinzelten Stellen ist die Kapsel von der Neubildung durchbrochen. Hier ziehen dicke kernreiche Bindegewebsbalken von zahlreichen Entzündungsheerden durchsetzt in das Pancreas hinein, einzelne Acini gleichsam abschnürend. Auch sind grössere Blutungen im interstitiellen Gewebe zu beobachten. Nur ganz vereinzelt finden sich im Verlauf der Bindegewebsbalken nestförmig zusammenliegende, sehr grosse epithelioide Zellen. Sonst erscheint das Pancreas gesund.
13	C. E. Krohn, 74 Jahre, Arbeiterswittwe. † 9. VIII. 1898	Carcinoma ventriculi. Kachexie	1 7. VIII. 1898 100,0 Traubenzucker	1 7. VIII. 1898. Der Zucker tritt erst nach 10 Stunden im Urin auf, die vorher gelassenen Proben sind zuckerfrei, vergährte Menge 0,15 %	Linksseitiges pleuritisches Exsudat. Alter Käseheerd in der linken Lungenspitze. Knotige Auflagerungen auf dem Pericard. Pigmentmilz. Muscatnussleber geringen Grades. Carcinoma pylori. Dilatatio ventriculi. Krebsmetastasen im Pancreas (?). Cystoma ovarii dextri multiloculare. Degeneratio cystica ovarii sinistri.	Das Pancreas von normaler Grösse ist am Kopf mit dem Magentumor fest verwachsen. Mikroskopisch ist die Kapsel hier stark verdickt mit Rundzelleninfiltrationen durchsetzt. Im Pancreas ist das Bindegewebe in der Kapselnähe überall vermehrt, kernreich, vereinzelte frische Entzündungsheerde. Keine Krebsmetastasen.

14	J. H. H. Trede, 81 Jahre, Zimmermann. † 30. VIII. 1898	Carcinoma pylori	1 28. VIII. 100,0 Traubenzucker	1 nach 4 Stunden Urin noch zuckerfrei. Im Leichenurin konnte jedoch Zucker chemisch wie durch Gährung nachgewiesen werden	Hühnereigrosser Erweichungsheerd im Hinterhauptslappen. Emphysem beider Lungen mit Hypostase in beiden Unterlappen. Myodegeneratio cordis. Sehnenflecke im Epicard. Atheromatose der Klappen. Apfelgrosses Carcinom des Duodenum an der Einmündungsstelle des Ductus Wirsungianus. Starke Erweiterung des Ductus Wirsungianus und des Ductus choledochus, an dessen internem Ende ein Gallenstein. Gallenstauung in der Gallenblase und den Gallenwegen. Chronische Induration der Leber. Arteriosclerotische Schrumpfniere. Trabekelblase. Arteriensclerose.	Das Pancreas ist von normaler Grösse, derb, grauweiss, der Ductus Wirsungianus enorm erweitert mit weissgelblichem Secret gefüllt. Mikroskopisch bietet sich eine hochgradige Zerstörung des Organs dar. Ueberall besteht eine gewaltige Vermehrung des Bindegewebes mit massenhaften Rundzellenanhäufungen und Untergang des Parenchyms. Nur an wenigen Inseln finden sich die Läppchen noch erhalten und von normalem Aussehen.
15	G. F. M. Fehlhaber, 32 Jahre, Maler. † 26. IX. 1898	Hypernephroma operatum. Metastasenbildung. Ileus	5 10. VII. 100,0 26. VII. 100,0 9. VIII. 100,0 11. VIII. 100,0 27. VIII. 100,0 Traubenzucker	2 26. VII. 0,2 %, 27. VIII. 0,15 % Zucker	Operativer Defect der linken Niere. Hypernephrommetastasen in Peritoneum, linker Pleura, Lungen, rechter Niere, rechtem Stirnlappen. Obliteration beider Pleurahöhlen. Abschnürung des Dünndarms durch verwachsene Dünndarmschlingen. Thrombose d. Mesenterialgefässe. Beginnende Nekrose der Dünndarmwand. Meteorismus.	Pancreas fest mit einem über faustgrossen Tumor verwachsen und kaum von ihm loszupräpariren. Mikroskopisch finden sich keine Metastasenbildung in dem Organ, wohl aber randständig eine starke frischere Bindegewebsvermehrung mit Rundzelleninfiltrationen, die die Acini auseinandergedrängt und an mehreren Stellen zum Untergang gebracht hat.

Sectionsbefunde bei fehlender alimentärer Glykosurie.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
16	M. D. Rumstich. † 15. IX. 1897	Carcinoma ventriculi	6. VIII. 1897 100,0 29. VIII. 1897 100,0 Traubenz.	Braune Atrophie des Herzfleisches. Schlaffe Pneumonie beider Unterlappen. Seröses Exsudat beider Pleurahöhlen. Ulcerirtes Pyloruscarcinom. Carcinommetastasen in der Leber. Diffuses interstitielles Uterusmyon.	Pancreas mikroskopisch normal.
17	S. F. J. Schmidt, 57 Jahre, Arbeiter. † 12. XII. 1897	Carcinoma ventriculi	19. V. 1897 100,0 22. V. 150,0 1. VI. 100,0 Traubenzucker	Ulcerirtes Cardiacarcinom. Hochgradige Magenektasie. Gastro-Jejunotomie. Murphy. Abknickung des Jejunum an dieser Stelle durch Torsion. Ektasie des Duodenum. Frische fibrinöse Peritonitis. Lobuläre Pneumonie beider Unterlappen. Pigmentirung des Herzfleisches. Geringes Glottisödem. Verkäsung und Verkalkung der Trachealdrüsen. Scoliose der Brustwirbelsäule.	Pancreas mikroskopisch normal.
18	Chr. M. E. Klee. 57 Jahre, Siecher. † 10. VIII. 1897	Carcinoma ventriculi. Debilitas cordis. Hydrops universalis	19. VI. 50,0 Traubenzucker	Oedem der Pia. Oedem des Epicards. Braune Atrophie des Herzfleisches. Verdickungen der Klappen und der Intima Aortae. Hydrothorax. Schlaffe Infiltrate beider Unterlappen. Carcinommetastasen der Pleuren. Ascites. Enormes Cardiacarcinom und carcinöse Infiltration des unteren Oesophagusviertels. Carcinös infiltrirte Retroperitonealdrüsen. Carcinommetastasen des Peritoneums und der Leber. Stark erweiterte Gallenblase. Gallensteine. Anasarka.	Pancreas makroskopisch normal. Fast überall im Pancreas findet sich das interstitielle Bindegewebe vermehrt, kernreich, auch mit massenhaften frischen Rundzelleninfiltrationen durchsetzt. Daneben sieht man, den Lymphbahnen folgend, lange dichtgereihte Züge cylindrischer Zellen mit grossen Kernen (Krebszellen). Nur an vereinzelten Stellen sind diese auch in die Acini hineingewuchert und haben so das Parenchym zum Untergang gebracht.
19	Kruse, 48 Jahre, Kutscher. † 6. IX. 1897	Carcinoma ventriculi. Metastasen der Leber und des Peritoneums	2. VIII. 75,0 6. VIII. 100,0 Traubenzucker	Hochgradige Abmagerung. Anasarka beider Beine u. des Rückens. Obliteration des Herzbeutels. Insufficientia valv. mitralis. Obliteration beider Pleurahöhlen. Oedem der Lungen. Ascites. Carcinom des Magens bis zum Pylorus reichend. Bis hühnereigrosse, z. Th. erweichte Metastasen des Netzes, des Peritoneums, der Leber und Milz. Beginnende Schrumpfniere.	Vereinzelte frischere kleine parenchymatöse Blutungen im Pancreas, Organ sonst normal.

20	G. Ch. Lentje, 73 Jahre. † 18. II. 1898	Carcinoma ventriculi	7. IX. 1897 100,0 Traubenzucker, 4. XII. 1897 100,0 gr Traubenz.	Carcinom des Oesophagus bis über die Cardia reichend. Carcinom der Bronchial- u. Retroperitonealdrüsen. Krebsknoten der Pleuren, der Leber und der Darmserosa. Doppelseitige, fibrinöse Pleuritis. Lobuläre Infiltrate der rechten Lunge. Hochgradige allgemeine Atheromatose. Interstitielle Nephritis. Hydrocephalus.	Pancreas mikroskopisch gesund.
21	P. C. F. Lund, 60 Jahre, Tischler. † 3. I. 1898	Carcinoma ventriculi	17. XII. 1897 100,0 gr Traubenzucker	Carcinoma pylori. Operative Gastro-Jejunumfistel. Allgemeine jauchige Peritonitis. Laparotomiewunde.	Pancreas mikroskopisch gesund.
22	J. H. Tönnies, 67 Jahre, Arbeiter. † 31. XII. 1897	Carcinoma ventriculi	11. XII. 100,0 Traubenzucker 14. XII. 100,0 Traubenzucker	Grosses verjauchtes Carcinom am Pylorus, verwachsen mit Leber und Pancreas mit Bildung eines gänseeigrossen, jauchigen Bauchdeckenabscesses. Aspirationspneumonien der Lungen mit Gangränheerden im rechten Unterlappen. Obliteration der Pleurahöhlen. Emphysem der Oberlappen. Hydrocephalus. Hypertrophie des linken Prostatalappens.	Das Pancreas ist mit einem Adenocarcinom verwachsen. Es ist mikroskopisch von ihm geschieden durch die ziemlich stark verdickte Kapsel. Es bestehen aber keine Entzündungserscheinungen im Pancreas noch ein Uebergreifen der Geschwulst auf das Organ.
23	A. S. Ch. Schröder, 39 Jahre, Schneidersfrau. † 1. VIII. 1898	Carcinoma ventriculi	15. V. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Beiderseitiger Hydrothorax. Käsige tuberkulöse Heerde in den Bronchialdrüsen, in der rechten Lunge u. im untersten Halswirbel. Gangränheerd in der rechten Lunge: Obliteration des Herzbeutels. Tuberkulose des Pericards. Milzschwellung. Interstitielle Nephritis. Trübung des Leberparenchyms. Ausgedehntes Carcinom der Pylorusgegend. Carcinomatöse Mesenterialdrüsen. Gastro-Enterostomie.	Pancreas makroskopisch, wie mikroskopisch gesund.
24	O. C. F. Steinmann, 49 Jahre, Arbeiter. † 7. V. 1898	Carcinoma ventriculi	16. IV. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Oedem der Pia. Braune Atrophie des Herzfleisches. Ein die ganze kleine Curvatur des Magens einnehmendes Carcinom, welches direct in die Leber überwuchert und hier sehr ausgedehnte und zahlreiche Metastasen gebildet hat. (Lebergewicht 3,875 kgr). Vena portae von carc. Massen thrombosirt. Milzinfarct.	Pancreas normal bis auf eine kleine Stelle, wo neben einer kleinen parenchymatösen Blutung ein nekrotischer, gleichmässig rosa gefärbter Heerd liegt, der ringsum von frischen Rundzellenanhäufungen umgeben ist. (Nekrose aus unbekannter Ursache.)

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
25	A. H. Heitmann, 54 Jahre, Arbeiter. † 29. IV. 1898	Carcinoma ventriculi. Gastro-enterostomie. Lues III	20. III. 100,0 Traubenzucker	Alte Gummanarben in der Schädeldecke und an der vorderen Seite der Rippen. Pleuritis fibrinosa. Lobuläre katarrhalische Pneumonien der Unterlappen. Bronchitis. Pigmentatrophie des Herzens. Gastro-Enterostomose. Carcinoma ventriculi. Stenose des Pylorus. Krebswucherungen im Netz. Dilatation und trabekuläre Hypertrophie der Blase.	Pancreas fest mit carcinomatöser Neubildung verwachsen, welche, an einer beobachteten Stelle dem interlobulären Bindegewebe folgend, in das Organ selbst eine kurze Strecke weit hineinwuchert (nur mikroskopisch nachweisbar), die Lobuli hier auseinanderdrängt, ohne sie jedoch selbst schon zu ergreifen. Das Parenchym erscheint sonst durchweg gesund, das Bindegewebe stellenweise vermehrt, aber kernarm.
26	H. F. W. Sperling, 55 Jahre, Maschinist. † 30. III. 1898	Carcinoma ventriculi	10. XII. 1897 100,0 1. I. 1898 100,0 15. I. 1898 100,0 Traubenz.	Mächtiges, von der Cardia zum Pylorus reichendes, jauchig zerfallenes Carcinom. Carcinose der retroperitonealen Drüsen. Hochgradige Pigmentation des Herzfleisches. Mässige Arteriensclerose. Narben und Cysten der Nierenrinde.	Pancreas mikroskopisch gesund.
27	L. Löwenstein, 83 Jahre, Gipser. † 31. VIII. 1897	Carcinoma oesophagi	24. VIII. 1897 100,0 Traubenzucker	Ulcerirtes Carcinom, welches die unteren 10 cm des Oesophagus einnimmt und wulstförmig in den Magen vorragt. Keine Metastasen. Braune Atrophie des Herzens. Mässiges Lungenödem. Altersatrophie des Pancreas. Atherom der Arterien.	Pancreas mikroskopisch gesund.
28	C. H. G. Nicolé, 56 Jahre, Fremdenführer. † 7. X. 1897	Carcinoma oesophagi. Stenosis tracheae	4. IX. 1897 100,0 Traubenzucker	Oedem der Pia. Hydrocephalus internus. Pigmentatrophie des Herzens. Arteriensclerose der Aorta. Verdickung sämmtlicher Klappen. Ringförmiges ulcerirtes Carcinom des Oesophagus. Arrosion der äusseren Trachealwand. Stenose der Trachea bewirkt durch ein hühnereigrosses carcinös infiltrirtes Drüsenpaket. Lungenmetastasen. Defect des linken Hodens.	Pancreas mikroskopisch gesund.

29	J. L. W. Hass, 48 Jahre, Maschinist. † 6. XII. 1897	Carcinoma oesophagi Gehirnmetastasen	10. IX. 1897 100,0, 10. XI. 1897 100,0 gr. Traubenz.	Carcinom des Oesophagus mit Metastasen im Grosshirn, Lungen, Nieren und Leber. Hydrocephalus internus. Hydropericard. Hypostatische Pneumonie. Adhäsive Pleuritis.	Pancreas mikroskopisch gesund.
30	E. C. H. Heuser, 57 Jahre, Kaufmann. † 24. VII. 1898	Carcinoma pylori	15. VI. 1898 100,0, 25. VI. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Laparotomiewunde. Gastroenterostomiewunde. Allgemeine eitrige Peritonitis. Schwielen in der Umgebung der Gallenblase, diese setzen sich continuirlich auf das Duodenum fort und verengern dasselbe 5 cm hinter dem Pylorus bis auf eine kleinfingergrosse Oeffnung. Die Schwielen setzen sich durch die Leber fort. Gallensteine. Trübung der Nieren. Milzschwellung. Lungenemphysem.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch normal.
31	J. H. C. Wieg, 42 Jahre, Arbeiter. † 19. III. 1898	Phthisis pulmon. Myelitis	10. II. 1898 100,0, 22. II. 1898 100,0 gr. Traubenzucker	Myodegeneratio cordis. Beiderseitige Oberlappentuberkulose mit cavernösem Zerfall. Oesophaguscarcinom mit Metastasen der Bronchialdrüsen und Einwucherung in die Trachea und längs der Bronchialwand der rechten Lunge. Subdurale Metastase in Höhe des 6. u. 7. Brustwirbels im Rückenmarkskanal mit Compression des Rückenmarks und krebsiger Nekrose des Körpers des 6. Brustwirbels. Trübe Schwellung der Nieren.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
32	A. F. W. Schulz, 62 Jahre, Schiffseigner. † 21. XII. 1897	Carcinoma ventriculi?	2. XII. 1897 100,0 gr. Traubenzucker	Mächtiges, den grössten Theil des Magens einnehmendes, auf die retroperitonealen Drüsen übergreifendes, Pancreas und Gallenausführungsgänge umwucherndes Carcinom. Carcinose des Omentum und des Mesenterium, der Retroperitoneal- und Beckenlymphdrüsen. Krebsmetastasen in Leber und Nebennieren. Hochgradige Gallenstauung. Strahlige Narben der Leber. Lungenemphysem. Hydrocephalus internus. Hochgradiger Icterus. Arteriensclerose.	Das Pancreas ist in einen über mannsfaustgrossen Tumor eingebettet, doch lässt es sich leicht aus diesem herausschälen und ist nur an einer Stelle im Schwanztheil fester mit diesem verwachsen. Makroskopisch kein Uebergreifen der Geschwulst auf das Pancreas, mikroskopisch erkennt man jedoch, dass hier die Neubildung dennoch in das Organ eine Strecke hineinwuchert und Entzündungsheerde im interacinösen Bindegewebe vor sich herschickt. Sonst ist überall das Organ gesund mit erhaltener, mässig verdickter Kapsel.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
33	J. E. L. Unterberger, 67 Jahre, Arbeiterin. † 28. X. 1897	Carc. vesicae urin. Phthisis pulmon.	24. V. 1897 100,0 28. V. 1897 80,0 30. IX. 1897 100,0 Traubenzucker	Braune Atrophie des Herzens. Verkalkung der Mitralklappen. Lungentuberkulose mit Cavernenbildung. Perisplenitis. Pyelonephritis dextra. Fibromyoma uteri. Jauchig zerfallenes Blasencarcinom.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
34	E. C. A. Bonnier, 32 Jahre, Agentenfrau. † 25. VIII. 1897	Carcinoma uteri recid.	20. V. 1897 100,0 10. VI. 1897 100,0 Traubenzucker	Aeltere tuberkulöse Heerde beider Lungenspitzen. Hypostatische Pneumonie rechts. Nephritis recens links. Nephritis purulenta rechts. Pyelonephritis rechts. Cystitis. Fehlen des Uterus und des rechten Ovariums. Cystische Degeneration des linken Ovarium. Alter Operationsstumpf in der Vagina. Mannskopfgrosser Tumor in der linken Hälfte des kleinen und grossen Beckens mit Verlagerung der Vena cava, des linken Ureters und der Darmschlingen.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
35	F. H. Thoms, 48 Jahre, Küperswittwe. † 29. VII. 1898	Carcinoma uteri	30. VI. 1898 100,0 Traubenzucker	Hydrothorax duplex. Compression der Lungen. Pigmentatrophie des Herzens. Endocarditis valv. mitralis. Trübung der Leber und Nieren. Thrombosis venae cav. inf. Hydronephrosis dextra. Carcinoma cerv. uteri et vaginae. Perforation ins Rectum.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
36	W. Gedemann, 64 Jahre, Zimmermann. † 21. VI. 1898	Oberkiefercarcinom	14. V. 1898 100,0 Traubenzucker	Carcinomrecidiv des Oberkiefers mit Durchwucherung in die Orbita und die Schädelhöhle, Metastasen in den Lungen und Nieren. Bronchopneumonische Heerde in den Lungen. Schlaffheit und Myodegeneration des Herzens. Coronararteriensclerose. Cysten und Narben der Nieren. Atrophie des Pancreas (45 gr).	Pancreas makroskopisch klein, schlaff, glatt; mikroskopisch z. gr. Theil durch Selbstverdauung verwischtes Bild, an den noch erhaltenen Partien durchaus normale Verhältnisse.

37	C. H. W. Reimers, 74 Jahre. Schneider. † 15. VIII. 1898	Carcinoma pharyngis	27. VII. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Carcinom des Pharynx. Metastasen der rechten Cervicaldrüsen. Braune Atrophie des Herzens. Lungenemphysem. Arteriensclerose. Muscatnussleber. Narbige Stränge in beiden Hoden.	Pancreas makroskopisch o. B., mikroskopisch: im Allgemeinen Parenchym atrophisch ohne Vermehrung des interlobulären Bindegewebes. Nur an unregelmässig vertheilten Stellen stärkere Bindegewebsvermehrung. Bindegewebe durchweg kernarm.
38	F. A. J. Kahlbad, 72 Jahre, Schneider. † 17. IX. 1897	Pachymeningitis haemorrhag.	28. VIII. 1897 100,0 gr Traubenzucker	Pachymeningitis haemorrhagica. Cyste im Thalamus opticus. Lungenödem. Pigmentatrophie des Herzens.	Pancreas makroskopisch normal, mikroskopisch an ganz vereinzelten Stellen frischere Bindegewebsvermehrung. Parenchym intact.
39	D. A. F. Meybusch, 65 Jahre, Bäckersfrau. † 24. III. 1898	Cholelithiasis Carcinoma port. hepatis?	1. III. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Pachymeningitis haemorrhagica. Hyperämie des Hirns und seiner Häute. Lungenemphysem. Enormer Icterus. Eingekeilter Gallenstein an der Papille. Enorme Ektasie sämmtlicher Gallenwege. Gallensteine in allen Gallenwegen. Cholangitis suppurativa circumscripta. Thrombose der Pfortader. Weiche Milzschwellung. Trübe Schwellung der Nieren. Cysten der Ovarien.	Pancreas makroskopisch klein, schlaff. Mikroskopisch: mässige Altersatrophie, nur an vereinzelten Stellen consecutive Bindegewebsvermehrung. Bindegewebe durchweg kernarm.
40	F. W. L. Knoblich, 48 Jahre, Graveurswittwe. † 27. V. 1898	Cholelithiasis Peritonitis	28. IV. 1898 100,0 5. V. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Hochgradiger allgemeiner Icterus. Eingekeilter Stein im Ductus choledochus. Laparotomiewunde. Schwielen um die Gallenblase. Abscess zwischen Gallenblase und Duodenum mit Zerstörung des Ductus cysticus und Perforation in den Ductus choledochus und breiter Communication in die Bauchhöhle. Allgemeine eitrige Peritonitis, galliger Inhalt im Peritoneum. Lymphadenitis der Porta. Hydrocephalus. Lungenemphysem. Obliteration der Pleurahöhlen.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
41	M. D. Behrendt, 73 Jahre, † 22. III. 1898	Pneumonia catarrhalis. Marasmus senilis	10. III. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Pneumonie des linken Unter- und des unteren Theiles des Oberlappens. Emphysem. Lungenödem. Pigmentatrophie des Herzens. Arteriensclerose. Cholelithiasis. Uterusfibrome. Ovarialcyste.	Pancreas mikroskopisch gesund.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
42	F. G. Ch. Bade, 40 Jahre, Arbeiter. † 27. VIII. 1897	Carcinoma occultum in abdomine	24. VIII. 1897 100,0 Traubenzucker	Carcinom der Gallenwege, welches den Ductus cysticus und hepaticus verlegt hat, von ca. Faustgrösse. Grosse Metastasen in der Leber, Milz, retroperitonealen Drüsen, verwachsen mit dem Pancreasschwanz. Kleine Metastasen im Peritoneum und den Nieren. Doppelseitiger Hydrothorax, Ascites, allgemeines Oedem. Hochgradiger Icterus. Stauungsorgane.	Pancreas mit einem Carcinom von alveolärem Bau fest verwachsen und grösstentheils durch eine stark verdickte Kapsel von ihm getrennt und intakt. Nur an wenigen Stellen im Schwanztheil erkennt man mikroskopisch ein beginnendes Uebergreifen der Neubildung auf das Organ, indem vereinzelte randständige Läppchen, nicht mehr durch die Kapsel vom Carcinom getrennt, von der Neubildung ergriffen sind.
43	D. H. Ch. Diekert, 75 Jahre. † 17. IX. 1897	Carcinoma ventriculi et duodeni (?)	12. IX. 1897 100,0 Traubenzucker	Hochgradige allgemeine Arteriensclerose. Hypertrophie des linken Ventrikels. Mässige Stenose der Mitralis. Stenosirendes, seitlich aufsitzendes, knapp wallnussgrosses Carcinom der Papilla duodeni. Dilatation des Magens und des oberen Duodenum. Flaches Ulcus am Pylorus. Hydrops der Gallenblase. Ren mobilis dexter.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund. In Leber und Gallenblase mikroskopisch sichtbar in reichlich derbem Bindegewebe drüsenartige Höhlen mit Secret. Adenocarcinom.
44	Ch. L. Bock, 58 Jahre, Arbeiterin. † 19. X. 1897	Lebercarcinom. Pancreascarcinom?	9. X. 1897 100,0 Traubenzucker	Icterus der Haut und Conjunctiven. Pneumonia crouposa im linken Unterlappen. Gelbfärbung des Pericards und der Pleuren. Carcinom der Gallenblase. Cholangitis. Sanduhrmagen. Schrumpfniere. Cystitis cystica.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch normal.
45	A. C. M. Feddersen, 54 Jahre, Arbeitersfrau. † 20. VI. 1897	Cholecystitis.	24. V. 1897 100,0 Traubenzucker	Chronische Cholecystitis. Narbe der Gallenblasenschleimhaut. Circumscripte eitrige Cholangitis. Starke chronische Milzschwellung. Doppelseitige Pyelonephritis. Cystitis cystica. Obliteration der Pleurahöhlen. Kropfknoten. Phlegmone am rechten Arm. Dislocation der Milz und des Magens. Taubeneigrosse Cyste der linken Niere.	Pancreas normal.

46	W. L. O. Köcher, 46 Jahre, Steinsetzer. † 21. I. 1898	Bulbärparalyse. Lebercirrhose Erysipelas fac.	6. I. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Piaödem. Blutig gefärbter Erguss in die Ventrikel. Arteriensclerose der Gehirnarterien. Pleuritis fibrinosa dextra. Bronchitis. Herzhypertrophie. Coronararteriensclerose. Hochgradige Laennec'sche Lebercirrhose. Beginnende Schrumpfniere. Infectionsmilz.	Pancreas makroskopisch normal, mikroskopisch strichweise geringe Bindegewebsvermehrung, sonst o. B.
47	K. P. E. Betge, Bäckergeselle. † 12. II. 1898	Neoplasma hepatis (Lues?)	28. I. 1898 100,0, 5. II. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Defect des Septum nar. Ulcerationen d. Nasenschleimhaut. Strahlige Stenose der Bronchialschleimhaut der Bifurcation. Lobäre Pneumonie beider Unterlappen. Gummata der Bronchialdrüsen. Derbe Milzschwellung. Pigmentirung des Herzfleisches. Mächtige Gummata der Leber (Gewicht 4250 gr) mit perihepatitischen Verwachsungen.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch normal.
48	P. Loop, 63 Jahre, Schiffszimmermann. † 8. IX. 1898	Carcinoma laryngis	15. VIII. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Oedem der Pia. Hydrocephalus ex- und internus. Grosser Operationsdefect am Kehlkopf und Trachea mit Verlust des grössten Theils des Kehlkopfes. Ulcerirende Tracheitis, Bronchitis. Lobuläre Infiltration des rechten Mittel- und Unterlappens. Krebsmetastasen in den Bronchialdrüsen. Oedem und Hypostase der untern hintern, Emphysem der vordern Lungentheile. Verfettung und Atrophie des Herzens. Arteriensclerose. Weiche Milz, Trübung der Nieren, Trübung und Verfettung der Leber. Spondylitis deformans.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch normal.
49	Ch. E. Middachten, 77 Jahre. † 4. IV. 1898	Carcinoma ventriculi	20. III. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Stenosirendes Carcinom des Pylorus. Mässige Ektasie des Magens. Enteroptose. Stauungsmilz, -Leber u. -Nieren mässigen Grades. Varicöse Erweiterung der Hämorrhoidalvenen und der Venen der Parametrien. Cystitis cystica. Pigmentation des Herzfleisches. Hochgradige Arteriensclerose. Pleuritis chron. adhaes. Lobuläre Infiltration des linken Unterlappens.	Pancreas normal.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
50	H. Ch. Rohmeier, 46 Jahre, Grünwaarenhändler. † 25. XI. 1897	Phthisis pulm. et laryng.	18. XI. 1897 100,0 Traubenzucker	Schlaffes, pigmentirtes Herz. Peribronchitis tuberculosa mit Cavernenbildung. Pleuritis adhaesiva. Laryngitis tuberculosa ulc. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Knotige Hyperplasie der Leber.	Pancreas normal.
51	L. C. Borgeess, 72 Jahre, Händler. † 29. I. 1898	Cirrhosis hepatis	8. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Hochgradige Arteriensclerose. Braune Atrophie des Herzmuskels. Hypostasen beider Unterlappen. Hydrothorax. Ascites. Laennek'sche Lebercirrhose. Cystitis. Prostataabscesse.	Pancreas normal.
52	H. W. Hoffmann, 39 Jahre, Kellner. † 8. I. 1898	Cirrhosis hepatis. Pleuritis	24. XII. 1897 100,0 Traubenzucker	Frische tuberkulöse Heerde beider Lungen. Pleuritis fibrinosa. Kleine Schluckpneumonien. Milzschwellung. Tuberkulöse Epididymitis. Laennek'sche Lebercirrhose.	Pancreas normal.
53	W. Jessen, 93 Jahre, Händler. † 9. II. 1898	Marasmus senilis. Pneumonie	10. XI. 1897 100,0 12. XII. 1897 150,0 3. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Aortenstenose. Hochgradigste Arteriensclerose. Schwielige Degeneration des Herzmuskels. Lungenödem. Katarrhalische Pneumonien. Cystenniere. Prostata hypertrophie. Hodenschwielen. Hirnödem.	Pancreas normal.
54	H. J. F. Dettmann, 36 Jahre, Feuermann. † 17. II. 1898	Phthisis pulm. Nephritis. Malariakachexie	22. XII. 1897 100,0 15. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Frische fibrinöse Pleuritis. Alte cavernenbildende Lungentuberkulose. Fettleber. Beginnende secundäre Schrumpfniere. Chron. Magendarmkatarrh.	Pancreas normal.

55	H. J. Schulze, 41 Jahre, Schuhmacher. † 10. VIII. 1898	Beckencaries	1. VII. 1898 100,0, 15. VII. 1898 100,0 gr Traubenz.	Frische Pneumonie des rechten Mittellappens und frische Pleuritis. Alte Schwielen in beiden Lungenspitzen, Käseheerde in der rechten Spitze. Eitrige Bronchitis. Pseudomembranen auf der hinteren Rachenwand. Tuberkulose der rechten Nebenniere. Caries des Beckens. Resectionswunde der Articulatio sacro-iliaca sin.	Pancreas normal.
56	J. E. F. Hinsch, 45 Jahre, Arbeiter. † 24. III. 1898	Nephritis. Mitralinsufficienz und Stenose. Pleuritis adhaesiva	9. I. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Lungencarcinom am Lungenhilus von der Bronchialschleimhaut ausgehend den ganzen linken Unterlappen einnehmend. Metastasen in den Bronchialdrüsen und im Pancreaskopf. Thrombose in einigen Lungenarterien der rechten Lunge. Aneurysma des linken Ventrikels mit organisirtem Thrombus und pericarditischer Verwachsung an dieser Stelle. Coronararteriensclerose. Stauungsmilz. Muscatnussleber. Fettnekrose des Pancreas. Stauungsniere mit alten Infarctnarben. Piaödem.	Das ganze Pancreas ist durchsetzt von mikroskopisch kleinsten bis fast linsengrossen Fettnekrosen. Mikroskopisch sehen wir sie wallartig umgeben von einer dichtgedrängten Masse von Rundzellen und von hier aus erstreckt sich in die Umgebung dann eine hochgradige frische Entzündung durch das ganze Organ hin, die stellenweise gar kein Parenchym mehr erkennen lässt.
57	J. Loja, 58 Jahre, Handelsmann. † 22. XII. 1897	Phthisis pulmonum. Carcinoma ventriculi?	7. XII. 100,0 gr Traubenzucker	Hochgradige braune Atrophie der Herzmuskulatur. Lungen: Pleuren rechts völlig adhärent, links nur über der Spitze. Im linken Unterlappen frische und ältere pneumonische Heerde. In der rechten Spitze haselnussgrosse Caverne mit eingedicktem Inhalt und narbiger Schwielenbildung ringsherum. Vereinzelte frische tuberkulöse Heerde. Magen: Wand am Pylorus fest mit Gallenblase und Pancreas verwachsen. Dicht oberhalb des sehr engen Pylorus eine markstückgrosse Ulcusöffnung. Der Grund des Geschwürs wird durch die Verwachsungen gebildet. Knochenmark braungelb, sulzig entartet.	Pancreas gesund.
58	F. A. Thiele, 48 Jahre, Schneider. † 19. I. 1898	Phthisis pulmonum.	10. XII. 1897 100,0, 22. XII. 100,0 18. I. 1898 100,0 gr Traubenz.	Starke Abmagerung und Anämie. Braune Atrophie des Herzmuskels. Sclerose der Atrioventrikularklappen. Glatte Atrophie des Zungengrundes. Pachydermia laryngis. Ausgebreitete Lungenphthise mit cavernösem Zerfall beider Oberlappen. Milzschwellung. Diffuse Fettinfiltration der Leber. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Oedem der Pia mater.	Pancreas mikroskopisch gesund.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
59	B. O. E. Rath, 33 Jahre, Küpergeselle. † 27. II. 1898	Phthisis pulmonum	18. XII. 1897 100,0 15. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Oedem der weichen Hirnhäute. Hydrocephalus internus. Verfettung des Herzfleisches. Hochgradige Tuberkulose der Lungen. Lymphangitische Tuberkulose der Pleura pulmonalis und Tuberkeleruption auf den Pleurae costales. Tuberkulose der Bronchial- und Trachealdrüsen. Tuberkel in Milz und Nieren. Central tuberkulös erweichter Milzinfarkt. Tuberkelauflagerungen auf der Milz- und Leberkapsel. Hochgradige Fettleber mit Stauung.	Pancreas mikroskopisch normal.
60	E. R. Fiedler, 34 Jahre, Gärtner. † 7. I. 1898	Phthisis pulmonum et laryngis	2. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Vorgeschrittene destructive Lungentuberkulose. Braune Atrophie der Herzmuskulatur. Tuberkulöse Zerstörung der Stimmbänder. Fettleber mässigen Grades.	Pancreas gesund.
61	C. H. B. Klein, 55 Jahre, Schlosser. † 13. I. 1898	Phthisis pulmonum	4. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Beiderseitige adhäsive Pleuritis. Destructive Tuberkulose des rechten Oberlappens mit Cavernenbildung. Tuberkulöse Peribronchitis beider Unterlappen. Braune Atrophie der Herzmuskulatur. Alte Perisplenitis. Fettleber. Leichte Trübung des Nierenparenchyms.	Pancreas gesund.
62	A. C. F. A. Kienholz, 29 Jahre, Heizersfrau. † 2. III. 1898	Phthisis pulmonum	14. I. 1898 100,0 Traubenzucker	Vorgeschrittene Lungenphthise mit ausgedehnter Cavernenbildung. Feste Pleuraadhäsionen. Tuberkulöse Geschwüre im Dünndarm. Nierenparenchym getrübt. Oedem der Pia mater.	Pancreas makroskopisch normal, mikroskopisch: kachektische Atrophie mittleren Grades ohne Bindegewebsvermehrung.
63	P. M. Heinrich, 21 Jahre, Steward. † 8. II. 1898	Phthisis pulmonum	22. IX. 1897 100,0 19. I. 1898 100,0 25. I. 1898 140,0 Traubenzucker	Aeltere endocarditische Verdickungen an der Mitralklappe. Vorgeschrittene tuberkulöse Zerstörung der Lungen mit Cavernenbildung. Im linken Unterlappen eine frische croupöse Pneumonie. Pleuren verdickt. Leichte Verfettung der Leber.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.

64	M. H. J. Ramin, 33 Jahre, Schlossersfrau. † 23. XII. 1897	Phthisis pulmonum. Amyloid	15. IX. 100,0 Traubenz. 10. X. 100,0 Traubenz. 1. XI. 100,0 Traubenz. 25. XI. 100,0 Traubenz.	Alte verkäste tuberkulöse Heerde in beiden Oberlappen. Schlaffe Pneumonie des rechten Unterlappens. Braune Atrophie des Herzens. Zahlreiche tuberkulöse Darmgeschwüre. Amyloid der Milz und der Nieren.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
65	H. P. F. Laatz, 52 Jahre, Arbeiter. † 17. XI. 1897	Phthisis pulmonum.	6. X. 1897 100,0 gr Traubenzucker	Caries des innern Ohrs links. Vorgeschrittene destructive Lungentuberkulose mit Cavernenbildung. Trübung und Verfettung des Nierenparenchyms. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Rippencaries (linke 8. Rippe).	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
66	F. J. H. C. Hornburg, 46 Jahre, Arbeiter. † 9. XII. 1897	Phthisis pulmonum. Hämoptoë	10. XI. 1897 100,0 gr Traubenzucker	Kopf und Herz o. B. Lungen: Linker Oberlappen enthält eine billardkugelgrosse Caverne, die mit Blut gefüllt ist. In diese mündet eine kleine durch einen Trombus verschlossene Arterie. Sonst Lungen von miliaren Tuberkeln durchsetzt bis auf die untersten Abschnitte. Nieren leicht getrübt. Uebrige Organe gesund.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
67	J. C. A. Ihde, 28 Jahre, Schneider. † 28. I. 1898	Phthisis pulmonum. Pneumothorax	16. XII. 1897 100,0 gr Traubenzucker	Linksseitiger Pneumothorax mit Verdrängung des Herzens und collabirter linker Lunge. Im linken Oberlappen linsengrosse Oeffnung in die Pleurahöhle. Linke Lunge durch Cavernenbildung grösstentheils zerstört. Dichtstehende peribronchitische tuberkulöse Heerde in der übrigen Lunge. Verfettung der Herzmuskulatur. Rechts Stauungsniere. Links Trübung des Nierenparenchyms. Uebrige Organe gesund.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
68	M. E. Anders, 44 Jahre, Schutzmannsfrau † 6. III. 1898	Phthisis pulmonum.	20. I. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Allgemeine Anämie und Abmagerung. Ankylose im linken Hüftgelenk. Phthise beider Lungen mit Bildung von Cavernen im linken Oberlappen. Vergrösserung der linken Nebenniere.	Pancreas makroskopiseh wie mikroskopisch gesund.

Nr.	Name etc.	Klinische Diagnose	Untersuchungen	Sectionsbefund	Besondere Bemerkungen
69	M. E. Streuber, 27 Jahre, Dienstmädchen. † 12. III. 1898	Phthisis pulmonum.	15. II. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Dichte Peribronchitis tuberculosa sämmtlicher Lungenlappen mit Cavernen in beiden Oberlappen. Obliteration der Pleurahöhlen. Herz: Hypertrophie des rechten Ventrikels. Pigmentirung des Herzfleisches. Uebrige Organe o. B.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
70	J. C. Baasch, 52 Jahre, Steindrucker. † 21. IV. 1898	Phthisis pulmonum et laryngis	10. II. 1898, 3. III. 1898 je 100,0 gr Traubenzucker	Starke Abmagerung. Hydrocephalus internus. Hydropericard. Schlaffes, anämisches, pigmentirtes Herz. Obliteration der rechten Pleurahöhle. Phthise beider Lungen mit Cavernenbildung. Nekrose der Aryknorpel. Tuberkulöse Ulceration beider Stimmbänder und der Kehlkopfschleimhaut. Trübung der Nieren. Tuberkulöse Darmgeschwüre.	Pancreas mikroskopisch normal.
71	F. D. E. Meincke, 76 Jahre, Arbeiter. † 13. VIII. 1898	Phthisis pulmonum. Mastdarmfisteln	10. VIII. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Pleuritis adhäsiva. Phthisis pulmonum mit Cavernenbildung und disseminirter Peribronchitis tuberculosa. Tracheitis. Trübung der Nieren. Tuberkulöse Geschwüre des Dünndarms und der Blase. Hydrocele des rechten Hodens.	Pancreas mikroskopisch normal.
72	J. J. H. Voss, 43 Jahre, Arbeiter. † 4. III. 1898	Phthisis pulmonum	2. II. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Disseminirte Tuberkulose beider Lungen mit Cavernenbildung und Obliteration beider Pleurahöhlen. Verkäsung der Bronchial- und Trachealdrüsen. Pigmentation des Herzfleisches. Zwei kleine tuberkulöse Geschwüre in Kehlkopf und Trachea. Frische eitrige fibrinöse Peritonitis. Perisplenitische Verdickungen. Reichliche tuberkulöse Geschwüre des Ileum, Colon und Rectum Fistel vom untersten Rectumgeschwür.	Pancreas mikroskopisch normal.

73	C. F. Drewes, 21 Jahre, Steward. † 9. III. 1898	Phthisis pulmonum.	3. I. 1898, 5. II. 1898 je 100,0 gr Traubenzucker	Trübung und Verfettung der Herzmuskulatur. Obliterirende Pleuritis. Hochgradige Lungentuberkulose mit Cavernenbildung. Leichte, fettige Degeneration der Leber. Mässige Trübung des Nierenparenchyms.	Pancreas mikroskopisch normal.
74	V. J. A. F. Gross, 32 Jahre, Arbeiter. † 26. IV. 1898	Phthisis pulmonum.	1. III. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Hochgradige Abmagerung. Tuberkulose sämmtlicher Lymphdrüsen. Tuberkulöse Kehlkopfgeschwüre. Anämisches pigmentirtes Herz. Hydropericard. Verwachsungen der Lungenspitzen. Disseminirte Tuberkulose sämmtlicher Lungenlappen. Stauungsmilz. Darmtuberkulose.	Pancreas mikroskopisch normal.
75	J. J. Gierszewski, 30 Jahre, Arbeiter. † 29. V. 1898	Phthisis pulmonum et laryngis. Amyloid.	25. III. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Chronische Leptomeningitis. Linksseitiger, seröser Pleuraerguss, rechts Obliteration der Pleurahöhle. Cavernen in beiden Oberlappen. Frische Tuberkelaussaat in den Unterlappen. Hydropericard. Tuberkulöse Kehlkopfgeschwüre. Amyloid der Leber, Milz, Niere und Darm. Tuberkulöse Darmgeschwüre.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
76	J. Stengel, 32 Jahre, Bierbrauer. † 3. VI. 1898	Phthisis pulmonum. Morbus Addison.	2. I. 1898 100,0 gr Traubenzucker	Hautpigmentirungen. Obliteration beider Pleurahöhlen. Ausgedehnte ulceröse Phthise beider Lungen. Schlaffes, pigmentirtes Herz. Stauungsleber und Milz. (Nebennieren intact.)	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.
77	H. A. Runde, 51 Jahre, Kutscher. † 17. IX. 1898	Phthisis pulmonum.	2. III. 1898, 5. IV. 1898 je 100,0 gr Traubenzucker	Hochgradige Abmagerung. Oedeme der Pia. Pigmentatrophie des Herzfleisches. Cavernenbildung im linken Oberlappen. Miliare Aussaat von Tuberkeln im rechten Oberlappen. Chronischer Magenkatarrh. Tuberkulöse Darmgeschwüre.	Pancreas makroskopisch wie mikroskopisch gesund.

Beweisführung erscheint mir denn doch zu schwankend, als dass ich ihn mir zu eigen machen möchte. Doch möchte ich allerdings bei den beiden schwersten dieser Fälle Klee (18) und Hinsch (53) den Einspruch zu Gunsten der besagten Theorie gelten lassen, dass in diesen Fällen der Fütterungsversuch mehrere Monate vor dem Exitus letalis stattfand und dass die allerdings hochgradigen pathologischen Veränderungen beide Male einen ausgesprochen frischen Character trugen, das eine Mal eine frische Einschleppung mikroskopisch kleiner Carcinommetastasen in die Lymphbahnen, im anderen Falle eine acute schwere Entzündung verbunden mit resp. als Folge von Fettnekrosen, so dass bei beiden die Ansicht berechtigt erscheinen dürfte, dass das Organ zur Zeit des Versuches sich noch in gesundem Zustande befunden hat. Wenn ich also vielleicht auch hier mit einem Schein von Recht die in Frage gezogene Aetiologie der alimentären Glykosurie vertheidigen könnte, so dürfte mir doch die Beweisführung bei den Sectionsresultaten von Fällen mit positiver alimentärer Glykosurie bei weitem schwerer fallen. Zwar ist es mir gelungen, in allen diesen Fällen eine pathologische Veränderung im Pancreas nachzuweisen, doch ist diese vor Allem in den Fällen Pape (9), Krohn (13) und Leike (5) so geringfügig, dass sie nur mit dem Aufwande grössten sophistischen Wagemuths als beweiskräftig anzusehen sind, zumal in den Fällen mit negativer Glykosurie derartige Veränderungen mehrfach beschrieben sind. Auch die Fälle Giessler (3) und Fehlhaber (15) müssen vielleicht noch unter diese Rubrik gereiht werden. Dennoch möchte ich auch hier noch einen Vorbehalt machen. Beim Fall Pape trat die alimentäre Glykosurie bei beginnender Pneumonie im Fieber ein; es können also hier durch das Fieber bedingte Veränderungen im Pancreas vorgegangen sein, die mikroskopisch im Schnitt gehärteter Präparate noch nicht sichtbar sind, aber doch, wie ja die febrile Albuminurie zeigt, auf seine Functionsfähigkeit schon Einfluss errungen haben. Bei den Fällen Leike, Giessler und Fehlhaber möchte ich dann darauf hinweisen, dass bei ihnen die alimentäre Glykosurie nur in der Minderzahl der Versuche eintrat, dass man also auch hier den Einwand gelten lassen kann, dass eine leichte Schädigung des Organs bestand, die im Allgemeinen zwar nicht kräftig genug war die Secrétion interne zu schädigen, dass aber an einzelnen Tagen unter nicht mehr festzustellenden Voraussetzungen (gegebenenfalls Arzneimittel) das schon geschädigte Organ nicht im Stande war, seine Functionen in genügendem Maasse auszuüben.

Bei dem Falle Krohn allerdings kann ich eine Erklärung für

den Eintritt der positiven alimentären Glykosurie aus dem Sectionsbefunde des Pancreas nicht finden und muss hier auf jeden Fall die Wirkung anderer augenblicklich nicht bekannter Factoren zum Zustandekommen dieses Phänomens zugeben.

Wenn ich nun also auch diese 5 Fälle vielleicht aus den Berechnungen streichen muss, so bleiben doch noch 10 Befunde = 66 % übrig, bei denen alimentäre Glykosurie bestand bei hochgradigen pathologischen Veränderungen des Pancreas. Es handelt sich dabei sowohl um schwere Entzündungen mit Untergang des Parenchyms, wie um ausgesprochene Atrophien und Fettdegenerationen, um primäre Carcinome wie um Metastasenbildung im Pancreas. Bei allen diesen Fällen war grösstentheils schon das makroskopische, immer aber das mikroskopische Bild der schweren Schädigung bis zur vollständigen Zerstörung des Organs vorhanden. Hierbei ist nun vor allen Dingen hervorzuheben, dass in einem grossen Theil dieser Fälle Erkrankungen der anderen Organe, die man sonst für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie verantwortlich gemacht hat, wie Leber-, Gallenblasen-, Nieren-, Gehirnschädigungen nicht zu constatiren gewesen sind. Man kann also bei diesen Fällen den Zusammenhang zwischen Pancreaserkrankung und alimentärer Glykosurie allem Anschein nach überhaupt nicht leugnen und in den Fällen, wo diese anderweitigen Organerkrankungen nebenbei bestehen, nimmt doch pathologisch-anatomisch die Schädigung des Pancreas einen so hervorragenden Platz ein, dass ihre Bedeutung für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie gerechter Weise nicht übersehen werden kann. Aus der Reihe dieser positiven Fälle möchte ich hier vor Allem noch einmal den Fall Bauer hervorheben. Hier war in vivo die Diagnose vollkommen unklar, es handelte sich um einen zusehends abmagernden Patienten mit zeitweise bestehenden Beschwerden von Seiten des Magendarmcanals, und auch eine vorgenommene Probelaparotomie verlief ergebnisslos für die Diagnose. Es bestand jedoch regelmässig bei ihm alimentäre Glykosurie, so dass der Verdacht auf ein Pancreascarcinom rege wurde, wie es denn auch die Section bestätigte. Das Bard-Pic'sche Syndrom fehlte jedenfalls hier vollkommen, vor Allem, weil nicht wie gewöhnlich der Pancreaskopf befallen war, so dass die Diagnose ohne Verwerthung der Traubenzuckerversuche nicht hätte gestellt werden können.

Wenn wir also nun jetzt die Schlussfolgerung ziehen, so ergibt sich, dass zwar nicht regelmässig eine Erkrankung des Pancreas alimentäre Glykosurie im Gefolge hat, dass aber bei regelmässig

auftretendem positivem Erfolg des Fütterungsversuches die grösste Wahrscheinlichkeit einer schweren Erkrankung des Pancreas vorliegt und dass ferner bei schwankenden Resultaten, bald positiver, dann wieder negativer Ausfall der alimentären Glykosurie, man nach Ausscheidung anderer mitwirkender Factoren, wie Fieber, Arzneimittel etc., eine vielleicht nur geringe Betheiligung des Pancreas in Erwägung ziehen darf. Ich bin also der Ansicht, dass für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie das Pancreas eine grosse, wenn nicht die wesentliche Rolle spielt; jedenfalls haben alle die Erkrankungen anderer Organe, bei denen sonst einwandsfrei das regelmässige Auftreten alimentärer Glykosurie nachgewiesen worden ist, nicht entfernt einen so hohen Procentsatz positiver Fälle aufzuweisen, als es bei Pancreaserkrankungen geglückt ist, ganz abgesehen davon, dass die pathologisch-anatomische Bearbeitung dieser Frage in den früheren Veröffentlichungen zum weitaus grössten Theil unterblieben ist.

Es bleibt nun noch übrig, auf einen gewichtigen Einwurf einzugehen, den man theoretisch gegen diese Schlussfolgerung ins Feld führen kann. Es ist ja bekannt, dass bei zahlreichen Fällen von hochgradigem Diabetes mellitus, die zur Section kamen, sich das Pancreas als durchaus gesund erwiesen hat, und auch ich habe bei den von mir in den letzten 2 Jahren untersuchten 20 Fällen nur bei etwa 30 % characteristische Veränderungen des Pancreas (so namentlich die Hansemann'sche Granularatrophie) gefunden. Es dürfte also bei Berücksichtigung dieser niedrigen Procentzahl bei spontaner Glykosurie der Einwurf berechtigt erscheinen, dass man — die alimentäre Glykosurie als leichteste Form des Diabetes mellitus gerechnet — auch bei dieser kein günstigeres Verhältniss annehmen könne, dass, wenn schon spontane Glykosurie sehr häufig bei gesundem Pancreas vorkommt, umso mehr dies doch bei der alimentären der Fall sein muss und dass die oben angeführten relativ zahlreichen positiven Fälle nur einem zufälligen glücklichen Zusammentreffen verschiedener Umstände ihr Dasein verdanken. Oder mit anderen Worten ausgedrückt: Sollte es nicht doch der Fall sein, dass die alimentäre Glykosurie als Vorstufe des Diabetes mellitus ebenso gut bei krankem wie bei gesundem Pancreas in Erscheinung treten kann? Doch auch dieser Einwurf, so berechtigt er auch mir zuerst erschien, ist leicht dann zu bekämpfen, wenn man sich auf den jetzt wohl allgemein anerkannten Standpunkt stellt, dass der Diabetes mellitus nicht als eine einheitliche Krankheitsform aufzufassen ist. Wenn auch die Klinik des Diabète maigre, wie sie Lanceraux

für den Pancreasdiabetes aufstellen wollte, keine dauernde Anerkennung gefunden hat, so gilt doch jetzt nach Mering's Untersuchungen überall der Satz, dass man zum Mindesten zwischen einem auf Grund von Pancreaserkrankungen entstandenen Diabetes und einer diabetischen Krankheitsform ohne Schädigung dieses Organs, einem constitutionellen Diabetes zu unterscheiden hat. Klinisch sind beide Krankheitsbilder noch nicht sicher von einander zu trennen. Stellen wir uns nun auf diesen Standpunkt, so fällt die Beantwortung des Einwurfs nicht mehr sehr schwer; wir sind allerdings dabei gezwungen mit Hypothesen zu arbeiten, da die physiologische Function des Pancreas, welche den intermediären Zuckerstoffwechsel im Organismus beeinflusst, noch unbekannt ist. Von diesen Hypothesen erscheint mir, nachdem Lépine's Entdeckung des glykolytischen Fermentes des Pancreas nicht die gewünschte Bestätigung gefunden hat, vor Allem die Erklärung von Chauveau und Kaufmann annehmbar, dass das Pancreas einen hemmenden Einfluss auf die Zuckerbildung in der Leber ausübt. Man hat nach Pancreasexstirpation eine rapide Abgabe des Leberglykogens und consecutive Hyperglykämie nach verabfolgter Mahlzeit gefunden und die oben erwähnten Autoren sind aus diesen und anderen hier nicht näher zu beleuchtenden Gründen zu der Annahme gelangt, dass das Pancreas einen regulirenden Einfluss auf die Leber ausübe, dergestalt, dass diese das aufgespeicherte Glykogen in regelmässiger Folge in gleichen Mengen als Zucker ans Blut abgebe. Ist das Pancreas erkrankt, so versagt diese Regulirung, die Leber kann mit dem aus der Nahrung erzeugten Glykogen nicht haushalten, es entsteht Hyperglykämie und Diabetes. Anders steht es mit der constitutionellen Form des Diabetes. Hier ist die Pancreasfunction zwar intact, die Regulirung der Glykogenabgabe also ungestört, der Organismus hat aber die Fähigkeit verloren den ihm regulär zugeführten Zucker zu verarbeiten, er gibt ihn unverbraucht wieder ab. Diese Trennung der Aetiologie vorausgesetzt, ist die Folgerung für die alimentäre Glykosurie leicht. In dem einen Falle ist die Pancreaserkrankung und damit die Schädigung der Secrétion interne noch nicht derart gewesen, dass bei normaler Nahrung spontane Glykosurie eintrat. Bei der plötzlichen Inanspruchnahme aber durch die grosse Zufuhr von Traubenzucker versagt das schon erkrankte Organ und es tritt alimentäre Glykosurie ein. Wir haben die Vorstufe des Pancreasdiabetes. Anders liegt es bei dem etwa bestehenden Verhältniss von alimentärer Glykosurie zum constitutionellen Diabetes. Hier ist das Pancreas gesund, es kann innerhalb der physiologischen Grenzen

(bis 250 gr) die Traubenzuckerzufuhr bewältigen und wird erst bei grösseren Mengen versagen. Demzufolge ist doch wohl nicht anzunehmen, dass ein bis dahin noch latenter constitioneller Diabetes, falls das Pancreas gesund ist, durch Traubenzuckerzufuhr innerhalb der physiologischen Grenze manifest wird, denn das gesunde Pancreas sorgt dafür, dass der zugeführte Zucker aufgespeichert und genau so regulirt abgegeben wird, wie bei der gewöhnlichen Mahlzeit, so dass also keine Glykosurie entsteht. Es erhellt also aus diesen Erwägungen, dass die alimentäre Glykosurie nur als eine Vorstufe des Pancreasdiabetes anzusehen ist, nicht aber des constitutionellen Diabetes, dass also ihr procentualisch häufigeres Vorkommen als die Verbindung spontaner Glykosurie mit Pancreasaffectionen beim Diabetes überhaupt, nicht verwunderlich erscheint. Ich gebe jedoch vollkommen zu, dass alles dieses nur spekulative Erwägungen sind, die bis jetzt der sicheren Unterlage entbehren.

Ich möchte dann noch mit wenigen Worten auf die Reihe der Sectionsbefunde bei fehlender alimentärer Glykosurie eingehen. Es finden sich unter ihnen alle Arten von Krankheitsformen, bei denen man sonst das Auftreten der alimentären Glykosurie klinisch als wichtig und bedeutungsvoll angesehen hat; besonders verweise ich auf die ziemlich zahlreichen Fälle von Lebererkrankungen und Gallensteinleiden ohne alimentäre Glykosurie, zumal noch in jüngster Zeit der allerdings von Strauss lebhaft bekämpfte Zusammenhang zwischen Glykosurie und Cholelithiasis wieder stärker betont ist. Dabei ist auch nicht ausser Acht zu lassen, dass, wie Riedel nachgewiesen hat, gerade bei Cholelithiasis häufig schwere entzündliche Vorgänge im Pancreaskopf sich abspielen, die selbst eine Neubildung vortäuschen können, und in denen man vielleicht die Ursache für das Zustandekommen der bei Gallensteinleiden beobachteten Glykosurie zu suchen hat. Zum Schluss möchte ich bemerken, dass ich, abgesehen von den oben erwähnten Fällen von Oser und Minkowski, das Vorkommen von alimentärer Glykosurie als klinisches Symptom bei Pancreaserkrankungen nur in je einem Falle von Parisot und Dutil in der Literatur verzeichnet gefunden habe, auch Miraillé führt in seiner grossen Zusammenstellung über Pancreascarcinome nur diese beiden Fälle von alimentärer Glykosurie an. Miraillé behauptet dann, dass wohl bei der grössten Zahl von Pancreascarcinomen im Beginn der Erkrankung spontane Glykosurie zu beobachten wäre, dass diese dann aber häufig bei fortschreitendem Krankheitsprocesse aus unbekannten Gründen (toxische Zersetzungen irgend welcher Art) wieder verschwinde.

Ob diese Beobachtung auch für die alimentäre Glykosurie von Bedeutung ist, muss vorläufig noch dahingestellt bleiben.

Um also noch einmal die Schlussfolgerung aus meinen Versuchen, den Sectionsbefunden und den mikroskopischen Untersuchungen zu ziehen, so glaube ich bewiesen zu haben, dass in dem regelmässigen Auftreten alimentärer Glykosurie ein wichtiges diagnostisches Merkmal für eine bestehende Pancreaserkrankung zu suchen ist, dass bei nur zeitweise auftretender alimentärer Glykosurie immerhin der Verdacht einer Erkrankung dieses Organs nicht von der Hand zu weisen ist, dass aber aus dem Fehlen des Symptoms nicht mit Sicherheit des Pancreas als gesund zu diagnosticiren ist.

Literatur.

B. Naunyn, Der Diabetes mellitus (Nothnagel).
L. Oser, Erkrankungen des Pancreas (Nothnagel).
Arndt, Alimentäre und transitorische Glykosurie bei Gehirnkrankheiten. Zeitschrift f. Nervenheilkunde 1897.
Laubenheimer, Diabetes und Geistesstörung. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Nr. 24.
Poll, Alimentäre Glykosurie bei Fiebernden. Fortschritte der Medicin. 1896. Nr. 13.
Linossier und Roque, Contribution à l'étude de la glycosurie chez l'homme bien portant.
v. Noorden, Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel des gesunden und kranken Menschen.
C. v. Voit, Ueber Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28.
Dutil, Cas de canc. prim. du pancr. Gaz. méd. de Paris. 1888.
Miraillé, Canc. prim. du pancr. Gaz. des hôp. 1893.
Parisot, Canc. du pancr. Thèse Paris 1891.
L. Bard, A. Pic, Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique du cancer primitif du pancréas. Revue de méd. 1888.
Minkowski, Diabetes nach Pancreasexstirpation. Centralbl. für Pathologie 1892.
van Oordt, Alimentäre Glykosurie bei Krankheiten des Centralnervensystems. Münch. med. Wochenschr. 1898.
v. Jaksch, Verhandlungen des XIII. Congresses für innere Medicin. Prag. med. Wochenschr. 1892.
Goldschmidt, Untersuchungen über das Vorkommen der alimentären Glykosurie bei Morb. Based. sowie nach Thyreoideagebrauch. Inaug.-Dissertation Berlin 1896.
Mawin, Ueber die glykosurieerzeugende Wirkung der Thyreoidea. Berl. klin. Wochenschr. 1897.
Bettmann, Ueber den Einfluss der Schilddrüsenbehandlung auf den Kohlehydratstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1897.
Strauss, Zur Lehre von der neurogenen und thyreogenen Glykosurie. Berl. klin. Wochenschr. 1897.
Strümpell, Zur Aetiologie der alimentären Glykosurie und des Diabetes. Berl. klin. Wochenschr. 1896.
H. Strauss, Ueber Resorption und Ausscheidung von Zucker bei rektaler Zuckerzufuhr. Char. Ann. Bd. 22.
Strauss, Ueber den Einfluss der verschiedenen Zuckerarten auf die Zuckerausscheidung beim Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1898.

Pavy, Die Physiologie der Kohlehydrate.
Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie (S. 299f., S. 324f.).
Kratzschmer, Zur Frage der Glykosurie. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1886.
v. Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle.
S. Ginsberg, Ueber die Abfuhrwege des Zuckers aus dem Dünndarm. Pflügers Archiv Bd. 44.
F. Kraus und H. Ludwig, Klinische Beiträge zur alim. Glyk. Wien. klin. Wochenschr. 1891.
K. Miura, Beiträge zur alim. Glykosurie. Zeitschr. f. Biol. 1896.
R. de Campagnolle, Eine Versuchsreihe über alimentäre Glykosurie im Fieber. D. Arch. f. klin. Med. 1898.
Moritz, Ueber alim. Glykosurie. Verhdlg. d. X. Cong. für innere Medicin.
Cl. Bernard, Leçons sur le diabète et la glycosurie animale. Paris 1871.
Courmont et Bret, De la glycosurie dans le canc. prim. du pancr. Proc. méd. 1894.
Harley, Pankreatic diabetes in animals and man. Med. chron. 1895.
Mendel, Ueber das Vorkommen der alimentären Glykosurie bei Neurosen und bei den traumatischen Erkrankungen des Nervensystems. Dissert. Würzburg 1896.
Lépine, Alimentäre Glykosurie bei Leberkrankheiten. Gaz. méd. 1871.
Linossier et Roque, Glycosurie alimentaire. Arch. de mèd. exp. 1895.
Lanz, Alimentäre Glykosurie bei Graviden. Wien. med. Presse 1895.
Richter, Diuretica und Glykosurie nebst Versuchen über Glykogenbildung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35.
Gelwink, Ueber alimentäre Glykosurie bei Nervenkranken. Berl. klin. Wochenschr. 1898.

XIX.

Zur Symptomatologie und klinischen Diagnose des primären Lungenkrebses.

Aus der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses zu Charlottenburg (dirigirender Arzt: Professor Dr. Grawitz).

Von

Dr. Herrmann,
Assistenzarzt am Krankenhaus.

Die Carcinome der Lungen sind in den letzten Jahrzehnten öfter der Gegenstand wissenschaftlicher Abhandlungen gewesen. Jedoch hat man in der Mehrzahl der beobachteten Fälle sich auf den pathologisch-anatomischen Standpunkt gestellt und hauptsächlich auf die Histologie und Histogenese des betreffenden Tumors Werth gelegt. Nur in wenigen Fällen finden wir Angaben über das klinische Verhalten, in vielen gar keine.

Im letzten Jahre sind hier im Charlottenburger Krankenhause 6 Fälle von Lungenkrebs beobachtet und zum grössten Theil intra vitam diagnosticirt worden, welche in klinischer Beziehung viel Interessantes bieten. Wenn es sich hierbei auch um ein zufällig gehäuftes Vorkommen dieser Erkrankung handeln mag, so ist es doch nicht gerechtfertigt, den Lungenkrebs als eine so seltene Erkrankung zu betrachten, wie es in vielen Lehrbüchern geschieht, welche in dem Kapitel der Lungenkrankheiten dem Krebs nur eine kurze Notiz widmen, es ist vielmehr der bedeutungsvolle Ausspruch von C. Gerhardt zu beherzigen, welcher räth, bei allen älteren Leuten, bei denen Tuberkulose mit Wahrscheinlichkeit auszuschliessen ist, und die mit blutigem Husten Auswurf bekommen, an Lungenkrebs zu denken.

Einige pathologisch-anatomische Notizen mögen hier vorausgeschickt werden.

Entsprechend dem Begriff Carcinom und seiner Entstehung aus Epithelwucherung, kann dasselbe seinen Ausgang nehmen erstens vom Bronchialepithel, zweitens vom Bronchialdrüsenepithel und drittens vom Alveolarepithel. Was die Zellform anbetrifft, so kann

man Cylinder- und Plattenepithelkrebse unterscheiden, letztere wenn das Alveolarepithel, erstere wenn die übrigen Epithelien der Lunge der Ausgangspunkt für die maligne Neubildung sind. In den meisten der beschriebenen Fälle ist eine genaue histologische Diagnose nicht gestellt.

Makroskopisch handelt es sich meistens um ein Carcinoma medullare. Seiner Ausbreitung nach unterscheidet man: einen circumscripten Tumor, eine krebsige Infiltration und eine sogenannte Miliarcarcinose der Lunge. Der Sitz des Tumors ist entweder die Gegend des Hilus oder der Oberlappen, meistens der rechte.

Ich lasse nun die Auszüge der Krankengeschichten folgen.

Fall I. Gottlieb R., Kanzleisekretär, 36 Jahre alt. Familienanamnese ohne Belang; Potus zugegeben; Lues negirt.

6. März 1898. Grosser kräftiger Mann, mässiger Icterus. Geringe Oedeme an den Unterschenkeln. Rechts fühlt man mehrere kleine Supraclaviculardrüsen. Ziemlich starke Athemnoth; kein Fieber. Ueber der rechten Lunge vorn Dämpfung bis zur 3. Rippe herab, hinten Dämpfung bis zum Angulus scapulae. Ueber der Dämpfung abgeschwächtes Athmen von vesiculärer Natur. Sonst überall normaler Lungenschall und reines Bläschenathmen auch über der linken Lunge. Zwerchfellstand an der 6. Rippe. Die Herzdämpfung liegt in normalen Grenzen. Die Herztöne sind sämmtlich unrein. Puls von normaler Spannung, etwas unregelmässig. Die Leber überragt um 3 Querfinger den Rippenbogen in der Linea mammillaris. Sie ist in toto vergrössert und fühlt sich derb an. Im Abdomen mässige Flüssigkeitsmenge. Milzdämpfung 12 cm breit. Im Urin: Gallenfarbstoff; kein Eiweiss; kein Zucker.

11. März 1898. Patient ist etwas benommen. Die Leber ist sehr derb und fühlt sich höckerig an. Ascites und Oedeme etwas stärker. Im Urin kein Eiweiss und keine morphologischen Bestandtheile nachweisbar.

16. März 1898. Im Auswurf finden sich Blutspuren. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Sputums zeigen sich im frischen, ungefärbten Präparat viele gequollene platte Zellen von ovaler bezw. Kreisform mit Pigmentandeutung. Diese Zellen sind zum Theil flächenhaft aneinander gesetzt. Dazwischen finden sich zahlreiche rothe Blutkörperchen. Das Sputum ist sehr zäh, fest am Glase haftend, geleeartig, von röthlichgelbem Farbenton. Die Dämpfung rechts vorn besteht fort; über derselben ist zahlreiches, grossblasiges Rasseln zu hören. In der Leber fühlt man deutliche Tumoren. Im Urin reichlich Gallenfarbstoff.

27. März 1898. Zunehmende Benommenheit und Exitus. Auf Grund des mikroskopischen Befundes im Sputum und der sonst nicht zu deutenden Localerscheinungen in der Lunge wurde die klinische Diagnose gestellt auf: Lungenkrebs mit Metastasen in der Leber.

Die **Section** ergab: Carcinoma pulmonis dextri. Carcinomata metastatica pulmonis utriusque et glandularum bronchialium. Pleuritis adhaesiva dextra et sinistra. Bronchitis foetida. Hypertrophia et obesitas cordis.

Endocarditis retrahens petrificans. Carcinomata metastatica hepatis. Cirrhosis hepatis. Nephritis interstitialis. Hyperplasia lienis follicularis; Gastritis chronica. Der Tumor war etwa hühnereigross, sass in der Gegend des Hilus und umwucherte die Bronchien, so dass ein grosser Bronchialast fast vollständig obturirt war. Die Geschwulst war von markiger Consistenz, und liess sich von derselben Krebsmilch abstreifen, in der sich platte Zellen nachweisen liessen. An dem gehärteten und gefärbten Präparat konnte man die Krebsstructur deutlich sehen.

Fall II. Paul L., Kaufmann, 42 Jahre. Patient früher nie krank, erkrankte im Februar 1897 an Husten, der sich im August desselben Jahres sehr verschlimmerte. Dazu trat allmählich zunehmende Athemnoth. Potatorium zugegeben, Lues negirt. Patient hat im letzten Jahre angeblich 34 Pfund an Gewicht verloren.

20. Mai 1898. Grosser kräftig gebauter Mann, von leidlich gutem Ernährungszustande. Oedeme der Augenlider. Protrusio bulbi. Sonst keine Oedeme. Mässige Cyanose, besonders an den Ohren. Kein Fieber. Die Perkussion der Lungen ergibt links normale Verhältnisse; über der rechten Lunge vorn und hinten brettharte Dämpfung, die sich bis aufs Sternum erstreckt. Pektoralfremitus und Athemgeräusch über der ganzen rechten Lunge aufgehoben. Zwerchfellstand hinten 12. Brustwirbel. Die Supraclaviculargruben sind beiderseits stark vorgewölbt. Die Herzdämpfung liegt in den normalen Grenzen. Der Puls ist etwas beschleunigt. Die Herztöne sind fast rein. Der 2. Pulmonalton ist accentuirt. Die Leberdämpfung reicht fast bis zur Nabelhöhe herab, die Milz ist nicht vergrössert. Die rechte Thoraxhälfte ist um 1 cm an Umfang stärker als die linke in gleicher Höhe gemessen. Durch eine Probepunction wird trübe, eitrige Flüssigkeit zu Tage gefördert. Im Urin: kein Eiweiss; kein Zucker; kein Gallenfarbstoff. Indikanprobe positiv.

21. Mai. Stärkere Cyanose. Mit dem Dieulafoy werden 1500 ccm einer serös-eitrigen Flüssigkeit entleert; in derselben finden sich Eiterkörperchen, aber keine pathogenen Mikroorganismen. Eine Aussaat der Punctionsflüssigkeit auf Agar ist ohne Erfolg. Geimpfte Mäuse leben noch nach 24 Stunden und zeigen keine krankhaften Veränderungen. Nach der Punction ist perkutorisch keine Abnahme des Exsudates zu constatiren, auch folgt bei den letzten Aspirationen die Flüssigkeit so leicht wie zu Anfang.

23. Mai. Neue Punction und Entleerung von 3000 ccm derselben Flüssigkeit wie am 21. Mai. Darauf ist die Dämpfung am Sternum fast verschwunden. Sonst perkutorisch keine Abnahme der Dämpfung zu constatiren, jedoch ist die rechte Thoraxhälfte an Umfang um 3 cm kleiner als die linke. Nach der Punction fühlt sich Patient wohler, und ist die Cyanose geringer.

3. Juni. Die Dyspnoe und Cyanose sind wieder stärker geworden. Protrusio bulbi sehr intensiv. Die Venen des Augenhintergrundes sind stark geschwollen und geschlängelt. Patient klagt über Kopfschmerzen und Beengungsgefühl am Halse. Punction von 2200 ccm. Nach der Punction rechts vorn oben bis zur 3. Rippe tympanitische Dämpfung. Ueber dem Sternum normaler Perkussionsschall. Abdomen eingesunken. Die Leber schneidet mit dem Rippenbogen ab.

9. Juni. Punction von 2000 ccm einer gelbeitrigen, etwas hämorrhagischen Flüssigkeit.

14. Juni. Am hinteren Rand des Sternocleidomastoideus und in der Fossa supraclavicularis dextra sind Drüsenstränge fühlbar. Patient ist sehr kachectisch. Im Sputum sind kleine gelbliche mit Blut gemischte Ballen nachweisbar, in denen jedoch nur Bronchialepithelien Eiterkörperchen und rothe Blutkörperchen zu finden sind. Venenschwellung am Thorax und Epigastrium sehr deutlich.

23. Juni. Punction, nach Entnahme von 900 ccm tritt ein leichter Collaps ein. Die Punction ergibt ein hämorrhagisches Exsudat mit reichlichen rothen Blutkörperchen und vereinzelten gequollenen Epithelien.

27. Juni. Ueber der ganzen rechten Lunge wieder absolute Dämpfung: die Leber reicht bis zur Nabelhöhe herab.

6. Juli. In der Cutis in der Gegend des Rippenbogens rechts findet sich ein etwa bohnengrosser derber Tumor.

9. Juli. Patient hat seit gestern blutiges Sputum. Die Cyanose ist ad maximum gestiegen. Exitus. Die klinische Diagnose wurde auf Carcinom der Lunge bezw. der Pleura gestellt.

Die **Section** ergab: Carcinoma pulmonis dextri. Pleuritis dextra purulenta. Bronchitis putrida. Atheromatosis aortae. Emphysema pulmonis sinistri. Der Tumor war sehr derb, hühnereigross, von weissgelber Farbe und sass in der Gegend des Hilus.

Fall III. 51jährige Frau. Familienanamnese ohne Belang. Patientin erkrankte im Frühjahr 1898 plötzlich unter linksseitigen Brustschmerzen ohne Veranlassung. Die Schmerzen liessen wieder nach, es stellte sich aber Husten ein. Ausserdem bemerkte Patientin, dass bei körperlichen Anstrengungen erhebliche Athemnoth eintrat, auch hatte sie das Gefühl, als ob beim Schlucken der Speisen dieselben auf ein Hinderniss stiessen, über das sie hinwegglitten. Auch stellte sich Heiserkeit ein. Ein hinzugezogener Arzt stellte eine linksseitige Pleuritis fest und punctirte 2 Mal; dabei entleerten sich im Ganzen ungefähr 2000,0 blutig-seröser Flüssigkeit; Patientin hat während ihres Leidens angeblich sehr an Körpergewicht verloren.

Status. 29. November 1898. Stark abgemagerte, kachectisch aussehende Frau. Keine Oedeme. Ueber der ganzen linken Lunge vorn und hinten intensive Dämpfung mit fast ganz aufgehobenem Athemgeräusch. Nur über der Spitze hört man etwas Bläschenathmen. Pektoralfremitus links aufgehoben. Die Dämpfung schneidet genau in der Mittellinie ab; die Herzdämpfung verschwindet in der allgemeinen Dämpfung. Rechts normale Verhältnisse. Der Thoraxumfang ist links um $^1/_2$ cm geringer als rechts. Die linke Seite betheiligt sich an der Athmung fast gar nicht. In der linken Fossa supraclavicularis fühlt man 2 harte fast kirschgrosse Drüsen. Mässige Dyspnoe, reichlicher Husten. Auswurf schleimig-eitrig, fadenziehend. Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. Im Sputum finden sich zahlreiche verfettete oder mit Myelintropfen angefüllte gequollene Epithelien. Die laryngoskopische Untersuchung ergibt einen leichten Kehlkopfkatarrh, aber keine Muskelanomalien. Die ophthalmoskopische Untersuchung ergibt normalen Augenhintergrund.

Herzthätigkeit sehr erregt; Puls 120, sehr klein und schlecht. An den Abdominalorganen nichts krankhaftes nachweisbar. Im Urin geringe Mengen Eiweiss.

3. December 1898. Die Dyspnoe ist stärker geworden. Eine Probepunction fördert nur einige Tropfen Blut zu Tage; die Punctionscanüle befindet sich in dickem Schwartengewebe.

5. December 1898. Der Puls ist sehr schlecht geworden; Patientin hat sehr an ihrer Athemnoth zu leiden.

11. December 1898. Zunehmende Herzschwäche und Exitus. Die klinische Diagnose war auf eine maligne Neubildung der Pleura oder der Lunge gestellt worden.

Die **Section** ergab: Carcinoma pulmonis sinistri. Carcinomata metastatica renis, hepatis et glandularum bronchialium et mesenterialium. Pericarditis haemorrhagica. Cor villosum. Pleuritis fibrosa sinistra et serosa dextra. Atheromatosis aortae. Nephritis parenchymatosa. Es handelte sich um einen vom Hilus aus diffus ins Lungengewebe hinein und die Luftröhrenäste umwuchernden Tumor von ziemlich derber Consistenz, an dem sich mikroskopisch deutliche Krebsstructur nachwei en liess. Die Pleura war in eine starre Schwarte verwandelt, jedoch ohne krebsige Affection.

Fall IV. 51jähriger Schutzmann. Familienanamnese ohne Belang. Patient ist starker Potator und hat viel an „Rheumatismus" gelitten. Wegen dieses Leidens sucht er jetzt das Krankenhaus auf.

27. November 1897. Grosser, stark abgemagerter Mann. Andeutung von Kolbenfingern. Geringes Emphysem. Ueber der Lunge reichliche bronchitische Geräusche. Die Leber ist nicht vergrössert; die Milzdämpfung beträgt 8 cm. Herzdämpfung klein. Herztöne leise, aber rein. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker. Die grossen Nervenstämme am rechten Bein sind stark schmerzhaft. Patient wurde zunächst unter der Diagnose Polyneuritis alcoholica behandelt; es trat aber im Verlauf der Erkrankung eine immer mehr zunehmende Cachexie auf. Das Körpergewicht, das früher 89 kg betragen haben soll, beträgt jetzt 66 kg und ist im weiteren Verlauf der Krankheit auf 55 kg gesunken.

15. December. Die Erscheinungen von Seiten der Lungen haben zugenommen. Patient hat sehr reichliches, blutig tingirtes, schleimiges, fadenziehendes Sputum. In demselben finden sich mikroskopisch zahlreiche rothe Blutkörperchen und auffallend viele verfettete Zellen und grosse polymorphe Elemente. Der massenhafte Auswurf steht nicht in Verhältniss mit dem auskultatorisch bezw. perkutorisch nachweisbaren Lungenbefund. Ueber beiden Lungen hört man bronchitische Geräusche. Tuberkelbacillen sind nicht gefunden. Dämpfung besteht nicht. Kein Fieber.

20. December 1897. Deutliche Schalldifferenz in der Gegend des linken Oberlappens mit abgeschwächtem Athmen.

7. Januar 1898. Patient ist total benommen. Die Gegend des linken Oberlappens zeigt eine absolute Dämpfung. Unter dem linken Musculus sternocleidomastoideus eine haselnussgrosse, harte Drüse.

13. Januar 1898. Exitus. Auf Grund des mikroskopischen Befundes, namentlich aber auch mit Berücksichtigung der übrigen Symptome, besonders der auffälligen Kachexie, welche mit den Localerscheinungen nicht recht zu vereinigen war, wurde die Diagnose auf primäres Carcinom der Lunge gestellt.

Die **Section** ergab: Carcinoma lobi superioris pulmonis sinistri. Carcinomata metastatica lobi inferioris pulmonis sinistri, septi ventriculorum cordis, glandulae thyreoideae, glandulae suprarenalis sinistri, renis sinistri. Der Tumor war hier sehr weich, ging von der Gegend des Hilus aus und hatte im linken Oberlappen eine etwa faustgrosse Caverne gebildet. Die genaueren pathologisch-anatomischen Untersuchungen über diesen Fall sind in der Arbeit von Kaminsky veröffentlicht.

Fall V. 55jähriger Mann. Patient ist stark benommen. Er will in letzter Zeit sehr abgemagert sein und sehr an Körpergewicht verloren haben.

24. Juni 1897. Patient ist sehr kachektisch. Stimme heiser. Indolentes apathisches Wesen. Kein Fieber. Ueber der rechten Lunge überall normaler Lungenschall. Links hinten von der Spina scapulae ab kürzerer Schall als rechts. Links oben bis zur 2. Rippe intensive Dämpfung. Ueber beiden Lungen feuchte Rasselgeräusche. Ueber der gedämpften Partie der linken Lunge ist das Athemgeräusch sehr leise. Sputum schleimig-eitrig, ohne Besonderheit. Keine Tuberkelbacillen. Herzdämpfung nicht vergrössert; Herztöne unrein. Die Leberdämpfung geht nach links in eine Dämpfung des Traube'schen Raumes und diese wieder in die Milzdämpfung über. Die Leber fühlt sich sehr derb an, und kann man auf der Oberfläche deutliche Erhebungen und Vertiefungen abtasten. Leistendrüsen geschwollen. Leichter Icterus der Conjunctiven. Urin enthält weder Eiweiss, noch Zucker, noch Gallenfarbstoff.

30. Juni 1897. Es wird ein Probefrühstück gegeben. Es gelingt nur in starker Verdünnung Mageninhalt zu erhalten. Derselbe enthält reichliche unverdaute Massen und zeigt keine HClreaction.

5. Juli 1897. Zunehmende Kachexie und Exitus. Die Diagnose wurde gestellt auf maligne Neubildung der Lunge mit Metastasen in der Leber.

Die **Section** ergab: Carcinoma apicis pulmonis sinistri. Carcinomata metastatica pulmonis dextri, hepatis, glandularum mesenterialium; endocarditis chronica mitralis. Nephritis parenchymatosa.

Fall VI. Martin Sch., Arbeiter, 59 Jahr. Familienanamnese ohne Belang. Patient will seit ungefähr $^3/_4$ Jahren bemerkt haben, dass er an Athemnoth leidet.

9. Januar 1899. Kleiner, etwas gedunsener Mann mit fassförmigem Thorax. Hintere Lungengrenze 12. Rippe. Ueber der rechten Lunge findet man vorn sowohl wie hinten eine absolute Dämpfung, die jedoch 2 Finger von der Mitte des Sternums entfernt bleibt. Ueber der ganzen Lunge sehr stark abgeschwächtes Bläschenathmen. Der Pectoralfremitus ist über der ganzen rechten Lunge aufgehoben und nur in den oberen Partien in ganz geringem Grade erhalten. In der Brusthaut finden sich zahlreiche Venenerweiterungen. In der rechten Fossa supraclavicularis finden sich einige kleine undeutlich fühlbare Drüsen. Es

besteht mässige Dyspnoe. Thoraxumfang links 47,5, rechts 51,5 cm in gleicher Höhe gemessen. Auswurf gering schleimig-eitrig, ohne Besonderheit; keine Tuberkelbacillen. Das Herz ist nach rechts bis zur Mitte des Sternums verbreitert; die Herztöne sind rein. Der Puls ist von mittlerer Spannung. Die Leber ist nach unten verdrängt; sie überragt um 3 Querfinger den Rippenbogen, ohne vergrössert zu sein. Milzdämpfung ungefähr 7 cm breit. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker. Die laryngoskopische Untersuchung ergibt: Die Epiglottis ist U-förmig zusammengedrückt. Das rechte Stimmband steht in der Ruhe etwas weiter nach innen und seine Abductionsbewegung ist geringer als bei dem linken. Stimme etwas heiser; kein Fieber.

12. Januar 1899. Die Probepunction ergibt ein rechtsseitiges hämorrhagisches trübes Exsudat mit rothen Blutkörperchen, Leukocyten und Hämatoidinkrystallen. Aussaat auf Glycerinagar ohne Erfolg.

14. Januar. Entnahme von 50 ccm des Exsudates mit dem Dieulafoy.

17. Januar 1899. Die Dämpfung reicht jetzt bis zur Mitte des Sternums; die Dyspnoe hat entsprechend zugenommen. Entnahme von 60 ccm der oben beschriebenen Flüssigkeit. Ueber beiden Lungen stärkere bronchitische Geräusche mit geringer Temperatursteigerung.

24. Januar 1899. Die Drüsen in der rechten Fossa supraclavicularis sind erheblich stärker geworden und haben sich vermehrt; auch in der linken Fossa supraclavicularis sind kleine Drüsen fühlbar, die am Anfang der Behandlung nicht vorhanden waren. Das Allgemeinbefinden des Patienten hat sich verschlechtert; es ist eine ziemlich erhebliche Abmagerung eingetreten. Starke Abmagerung des Planum temporale beiderseits.

30. Januar 1899. Die Dyspnoe hat sich etwas verringert. Das Pleuraexsudat hat sich zum grossen Theil resorbirt. Die Dämpfung reicht hinten bis zum Angulus scapulae, vorn bis zur 4. Rippe herauf. Auch in der seitlichen Nackengegend rechts sind reichliche kleine Drüsen aufgetreten. Die Thoraxmessung ergibt rechts 46, links 48 cm. Nachdem das allgemeine Befinden in den nächsten Tagen sich noch etwas gebessert hatte, verliess Patient auf seinen Wunsch das Krankenhaus. Die klinische Diagnose war vor Allem auf Grund der sich unter der Beobachtung entwickelnden Drüsenmetastasen auf Carcinom der rechten Lunge gestellt worden.

Wie aus den eben angeführten Krankengeschichten hervorgeht, ist die Symptomatologie des Lungenkrebses eine sehr variable. Es gibt keinen Symptomencomplex, den man als typisch für diese Erkrankung hinstellen könnte.

Die Mannigfaltigkeit der Symptome betreffend ihre Qualität, Intensität und Zeitfolge erklärt es auch, dass die Diagnose in vielen Fällen, bei Lebzeiten des Patienten garnicht oder nur mit Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann, und dass ein sicheres Urtheil über die Erkrankung zu gewinnen, nur die Autopsie ermöglicht.

Nur ein Moment gibt es, das es möglich macht, die Diagnose mit absoluter Sicherheit zu stellen.

Es ist gegeben, wenn es gelingt, ausserhalb des Körpers des Patienten in den Se- oder Excreten der Athmungsorgane Zellgebilde nachzuweisen, die der normalen Lunge fremd sind, und die nur einem Carcinom entstammen können. Der Nachweis dieser Zellformationen kann auf zweierlei Weise erbracht werden: erstens durch das Auffinden der eben erwähnten Elemente im Sputum und zweitens in dem das Carcinom oft begleitenden Peuraexsudat.

Der erste Fall ist der häufigere. Wie einige der citirten Krankengeschichten zeigen, finden sich in dem unten noch weiter zu beschreibenden Sputum der Kranken ausser verfetteten Bronchial- und Alveolarepithelien und eventuell Mundepithelien noch grosse, ihrer Form nach polygonale irreguläre Zellen, oft flächenhaft aneinandergesetzt.

Bei Japha findet sich ein Fall, wo im Sputum Conglomerate von epithelialen Zellen schichtartig in ein Stroma eingebettet auftraten, welche das deutliche Bild von Krebsnestern, zum Theil Zwiebeln gaben. In analoger Weise traten solche Zellcomplexe auf in Nr. I der von mir angeführten Fälle. Es traten hier flächenhaft aneinander gesetzte Zellen auf, die in ihrem Innern eine mehr oder minder deutliche Pigmentanhäufung erkennen liessen. Im mikroskopischen Bilde zeigten sich diese Zellelemente oft in Begleitung von theils intacten, theils in Zerfall begriffenen rothen Blutkörperchen.

In einem von Herrn Professor Grawitz z. Z. in der Privatpraxis beobachteten Falle wurde ein ungefähr kirschgrosser Geschwulsttheil ausgehustet, der im frischen Präparat seiner histologischen Beschaffenheit nach als Carcinom unverkennbar war, da sich in demselben deutliche Cancroidperlen nachweisen liessen. Das ausgehustete Stück wurde dann gehärtet, eingebettet und gefärbt und erwies sich bei der histologischen Untersuchung als ein Carcinom mit einer Structur, die an ein Papillom erinnerte. Es ist dieser Fall, wo intra vitam mit solcher Evidenz die Diagnose gestellt werden konnte, wohl ziemlich selten unter den bis jetzt beobachteten Fällen.

Man sollte nun annehmen, dass aus dem Zellbefund sich nicht nur die Diagnose Carcinom ableiten lässt, sondern dass noch ein weiterer Rückschluss möglich sei auf die Matrix des Carcinoms, je nachdem man mehr platte oder cylindrische Zellformen sieht, also den Ursprung des Carcinoms in Theilen der Athmungsorgane zu suchen hätte, die mit dem entsprechenden Epithel ausgekleidet sind. Es ist dies aber nicht der Fall; denn einerseits sind die gefundenen Zellen

meist so unregelmässig polygonal und durch den Process der Abstossung sowie auch durch fermentative Vorgänge in den ulcerirten Theilen und im Sputum gequollen, dass eine bestimmte Bezeichnung, ob platt oder ob cylindrisch, sich schwer finden lässt. Andererseits muss man in Betracht ziehen, dass auf einer Matrix von platten Zellen sich ein Cylinderkrebs und umgekehrt auf Cylinderepithel ein Plattenepithelkrebs durch Zellmetaplasien entwickeln kann.

Als Analogie führe ich an, dass in der mit echtem Cylinderepithel ausgekleideten Gallenblase sich Plattenepithelkrebse, ja sogar reine Cancroide entwickeln können.

Die zweite, seltenere Art des Auftretens der atypischen Zellen ist die im pleuritischen Exsudat, falls es sich um eine Pleuritis carcinomatosa handelt, gleichviel ob dieselbe primärer oder secundärer Natur ist. Ein solcher Fall ist der von Blumenthal beschriebene. In dem sanguinolenten, fleischwasserähnlichen Pleuraexsudat fanden sich einzelne Flocken von Tumormasse, deren mikroskopische Untersuchung die characteristischen Krebselemente ergab. Gewisse Aehnlichkeit mit diesem Fall hat auch ein Fall in der oben erwähnten Arbeit von Japha. In der durch Punction entleerten Pleuraflüssigkeit fanden sich Zellconglomerate, deren Structur der des Carcinoms ähnlich war. Der betreffende Verfasser spricht sich jedoch nicht mit voller Bestimmtheit für Carcinom aus, weil die Zellen einen sehr grossen Fettreichthum zeigten und solche Zellen auch im tuberkulösen Pleuraexsudat vorkommen sollen.

Abgesehen von dieser specifisch carcinomatösen Pleuritis, sei es, dass es sich um einen primären Endothelkrebs der Pleura mit secundärem Lungencarcinom oder um ein primäres Carcinom der Lunge mit secundärer Pleuritis handelt, kommt auch die nicht specifische Pleuritis als Symptom beim Lungenkrebs in Frage. In ungefähr der Hälfte der in der Literatur aufgezeichneten Fälle finden wir ein begleitendes Pleuraexsudat.

Wie jede andere Lungenerkrankung, so kann natürlich auch der Krebs einen Reiz auf die Pleura ausüben, auf welchen dieselbe, wie alle serösen Häute, mit einem entzündlichen Exsudat reagirt. Eine in diesem Stadium vorgenommene Punction ergibt dann ein seröses Exsudat. Im weiteren Verlauf der Erkrankung beginnt dann eine fibrinöse Auflagerung auf der Pleura sich zu bilden, die später anfängt sich zu organisiren und sich in ein stark vascularisirtes, leicht blutendes Gewebe umzuwandeln. Die Blutungen finden in den Pleuraraum hinein statt und erzeugen dann das hämorrhagische Exsudat, wie es in vielen Fällen beschrieben wird. Durch diesen

oben angedeuteten Lauf der Pleuritis, die als seröse beginnt, zur fibrinösen und schliesslich zur hämorrhagischen wird, erklärt es sich sehr leicht, dass man, wie öfter beschrieben, bei der ersten Punction ein seröses, bei weiteren Punctionen ein hämorrhagisches Exsudat vorfindet.

Die Farbe dieses hämorrhagischen Exsudates wird als blutigroth, fleischwasserfarben und dunkelbraunroth beschrieben. In wie weit diese mehrfach für Carcinom als pathognomonisch beschriebene Pleuritis als diagnostisches Hülfsmittel zu verwerthen ist, ist zweifelhaft, da auch bei der Tuberkulose sich solche Blutungen finden, die allerdings dann weniger voluminös zu sein pflegen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt bei dieser hämorrhagischen Pleuritis zahlreiche mehr oder minder zerfallene rothe Blutkörperchen, daneben weisse Blutkörperchen, vereinzelte Epithelien und Fibrinfetzen, eventuell Hämatoidinkrystalle. Der Befund wechselt je nach dem Alter der Blutung. Ueber die Art der Entstehung der Blutung lässt sich nichts Bestimmtes sagen. Meist wird sie wohl per Rhexin aus den neugebildeten und leicht zerreisslichen Gefässen theilweise wohl auch per Diapedesin erfolgen.

Das specifische Gewicht und die Menge des Pleuraexsudates sind natürlich sehr verschieden.

Physikalisch macht diese Pleuritis natürlich dieselben Erscheinungen wie jede andere Pleuritis: absolute Dämpfung mit abgeschwächtem Pektoralfremitus, abgeschwächtes oder aufgehobenes Athemgeräusch, Verdrängungserscheinungen, Ausfüllung des Traubeschen Raumes, Veränderungen im Thoraxvolumen etc.

Ausser diesen exsudativen Pleuritiden findet sich in manchen Fällen eine trockene, mit Schwartenbildung einhergehende Pleuritis. In solchen Fällen von schrumpfender Pleuritis kann es vorkommen, dass trotz eines noch bestehenden Pleuraexsudates das Volumen dieser Thoraxhälfte hinter dem der anderen Seite zurückbleibt. Auf diese Erscheinung des „Rétrécissement thoracique“ als diagnostisches Merkmal wird von A. Fränkel grosser Werth gelegt und wird dieses Symptom als pathognomonisch für maligne Neubildung bezeichnet.

Es bleibt noch zu erwähnen das eitrige Exsudat, das Empyem der Pleura (cf. Fall II der von mir citirten Krankengeschichten). Wie man sich das Zustandekommen des Empyems zu denken hat, bleibt zweifelhaft. Jedenfalls ist in dem oben erwähnten Falle das Fehlen von Eitererregern und die völlige Sterilität des Eiters, wie der Mäuseversuch zeigt, sehr beachtenswerth. Es muss also das

Exsudat schon sehr lange bestehen, so dass wir einen sterilen Eiter vor uns haben, oder aber es ist das Exsudat gar kein Eiter gewesen, sondern Chylus. Diese chylösen Ergüsse, die beim Carcinom öfter vorkommen, sind in der oben schon erwähnten Bearbeitung von A. Fränkel Gegenstand längerer Erörterung, und verweise ich auf diese Arbeit.

Ein weiteres nicht zu unterschätzendes Hülfsmittel für die Diagnose bieten die Metastasen. Besonders sind es die Drüsenschwellungen, welche auf maligne Neubildung hindeuten. Solche Drüsenschwellungen beim Lungencarcinom werden an den cervicalen, axillaren, sublingualen und inguinalen Drüsen beschrieben, und kann man in manchen Fällen beobachten, wie sich diese Metastasen unter den Augen des Beobachters entwickeln, indem an Stellen, wo bei Anfang der Krankheitsbeobachtung keine oder nur undeutliche und kleine Drüsen vorhanden waren, sich im weiteren Verlauf deutliche Stränge und Pakete von Drüsen ausgebildet haben. Kann man dies nicht beobachten, so muss man freilich in Erwägung ziehen, ob nicht eine andere Ursache für die Drüsenschwellung zu finden ist und mit der Deutung der Drüsenaffection vorsichtig sein. Leichter ist die Diagnose zu stellen, wenn die Metastasen in Organen auftreten, wo sie sich schon intra vitam als Carcinombildungen kennzeichnen. So sind Fälle beobachtet, wo bei einer auf Krebs verdächtigen Lungenaffection in der Leber harte durch die Bauchwand fühlbare Knoten aufgetreten sind. In einem der von Japha beschriebenen Fälle kam ein Mann, der gleichzeitig an einer Lungenerkrankung litt, deren Ursprung nicht ganz klar war, wegen einer Oberarmschwellung in ärztliche Behandlung, und wurde dann eine Carcinommetastase des Humeruskopfes ausgehend von primärem Krebs der Lunge diagnosticirt, und durch die Autopsie die Diagnose bestätigt.

Die Localerscheinungen an den Lungen äussern sich in sehr verschiedener Weise. In manchen Fällen hat man es von Anfang an mit einer circumscripten deutlichen Dämpfung zu thun; meist findet sich dieselbe im rechten Oberlappen. In anderen Fällen aber, und diese bilden die Mehrzahl, findet sich eine ausgesprochene Dämpfung erst in allerletzter Zeit.

Die Auskultationserscheinungen sind sehr mannigfach; das Athmen ist an der Stelle der Dämpfung bald bronchial, bald sehr weich, bald von unbestimmtem Character. Dabei finden sich alle möglichen Nebengeräusche, je nachdem die physikalischen Bedingungen dazu gegeben sind.

Die von der Erkrankung nicht betroffenen Theile der Lunge bieten in den meisten Fällen normale Auskultations- und Perkussionsbefunde, falls dieser Befund nicht durch ein Pleuraexsudat oder eine pleuritische Schwarte undeutlich gemacht oder modificirt wird. Auffallend ist in sehr vielen Fällen, dass mit dem oft geringen Lungenbefund nicht im Einklang steht das schwere Ergriffensein des Allgemeinbefindens. Ein Phthisiker und ein Carcinomkranker bieten bei denselben physikalischen Lungenerscheinungen ein ganz anderes Bild bezüglich des allgemeinen Befindens, das beim Carcinom der Lunge unverhältnissmässig schlechter ist.

Was das Sputum anbelangt, so wird dasselbe in den meisten Fällen als himbeergeleeartig oder pflaumenbrühartig beschrieben. Es hat meist eine hämorrhagische Färbung; oft erinnert es an pneumonisches Sputum, ist aber gänzlich verschieden vom tuberkulösen. Während das Letztere geballt oder münzenförmig ist, ist das carcinomatöse mehr zäh, schleimig, fest am Glase haftend und fadenziehend. Das Fehlen der Tuberkelbacillen ist beim carcinomatösen selbstverständlich.

Die Menge des Sputums ist sehr variabel. Die mikroskopische Untersuchung ergibt in den meisten Fällen die gewöhnlichen Sputumbestandtheile, verfettete Alveolarepithelien, bronchiale und Mundepithelien, dazwischen Eiterkörperchen, hin und wieder rothe Blutkörperchen, Hämatoidinkrystalle, amorphes Blut- und Lungenpigment. In einzelnen Fällen sind elastische Fasern beobachtet. In anderen wieder ist eine mehr oder minder deutliche Hämoptoë beschrieben, und hat dieselbe in einigen Fällen das Endsymptom der Erkrankung gebildet, indem der Patient dem profusen Blutverluste erlag.

Wie bei jedem Carcinom, so macht auch beim Lungencarcinom die lange Dauer der Erkrankung ihre Erscheinungen bezüglich des Allgemeinbefindens, das, je mehr sich die Krankheit ihrem Ende nähert, immer schlechter wird: es tritt die Krebskachexie ein. Aber gerade die Art dieser Kachexie, im Vergleich gestellt mit der Kachexie bei anderen erschöpfenden Krankheiten hat ihre Eigenheiten, die im Connex mit den übrigen Symptomen bei geschickter Combination mit denselben den Weg zur Diagnose weisen können. Im Vergleich mit der Kachexie bei anders localisirtem Carcinom hat sich herausgestellt, dass beim Lungenkrebs die Kachexie später und weniger intensiv auftritt als z. B. beim Magen- und Darmkrebs. Wahrscheinlich ist es bei der letztgenannten Erkrankung die schnellere Resorption der protoplasmazerstörenden Gifte, die den allgemeinen Körperverfall eher eintreten lässt.

Einen Maassstab für die allgemeine Beeinträchtigung des Befindens durch die Krebsaffection bieten uns die sorgfältig und oft vorgenommenen Wägungen des Patienten, wie sie im hiesigen Krankenhaus in den oben beschriebenen Fällen vorgenommen wurden. Zugleich ist die genaue Beobachtung der Temperatur, die in manchen von derartigen Fällen, zumal sobald sich durch Zerfall des Tumors und Uebertritt seiner zersetzten Bestandtheile in die Körpersäfte eine allgemeine Infection eingestellt hat, ziemliche Veränderungen erleiden kann, als diagnostisches Moment nicht zu unterschätzen.

Wenn der Tumor hinreichend gross oder geeignet localisirt ist, oder aber wenn er bereits Metastasen gebildet hat, so können dadurch die benachbarten Organe mechanisch irritirt werden, und dann Symptome hervorgerufen werden, die nicht durch das Carcinom als solches direct, sondern indirect durch die vom Carcinom gesetzten Nebenumstände bezüglich Lage, Grösse etc. desselben bedingt sind. Der mechanische Insult des Tumors auf seine Nachbarorgane äussert sich im Druck auf dieselben. Bei einer grossen Zahl der veröffentlichten Lungenkrebse finden sich Venenstauungen. Durch den Tumor kann die Vena cava superior oder ein grösserer Ast derselben comprimirt werden, und dann sieht man auf der oberen Körperhälfte oder nur auf einer Seite die prall gefüllten und geschlängelten Venen sich ausbreiten. In einigen Fällen, wo der Blutabfluss zur Vena cava superior durch die Neubildung verlegt war, traten die Stauungserscheinungen, die anfangs sehr stark genesen waren, theilweise wieder zurück, indem die Vena azygos bezw. hemiazygos die Blutversorgung bezw. -Entleerung vicariirend übernahmen. Oder aber es hatten sich Anastomosen gebildet zwischen Vena mammaria interna und epigastrica.

Mit der Venenschlängelung tritt oft gemeinsam auf ein Oedem der von der Stauung betroffenen Körperpartie. Oft sieht man dasselbe nur am Arm oder am Arm und Gesicht oder aber es sind beide oberen Körperhälften geschwollen. Manchmal ist es auch nur die Schwellung und Schlängelung der Retinalvenen, die bei der ophthalmoskopischen Untersuchung solcher Fälle auf eine Circulationsstörung hindeutet, oder aber es machen die öfter beobachteten Kolbenfinger dieselbe wahrscheinlich. Die Stauung, die die Lungengefässe betrifft, macht sich durch die Dyspnoë geltend, die nicht allein durch die durch den Tumor gesetzte intrathoracische Raumbeschränkung bedingt ist. Hypertrophie des rechten Ventrikels und Veränderungen an den Tönen der Pulmonalklappe sind ebenfalls durch den Widerstand im Lungengefässsystem bedingt.

Bei weiterem Wachsthum beginnt dann der Tumor auch die ihn direct umgebenden Organe durch Compression zu irritiren. Zuerst übt er einen Druck aus auf das ihm angrenzende Lungengewebe: dasselbe wird atelektatisch. Weiter sind es die Bronchien und die Trachea, die unter der Compression zu leiden haben: so entsteht ein stridorartiges Athemgeräusch, das man als Cornage bezeichnet hat. Durch eine Compression des Oesophagus entsteht Dysphagie. Die Patienten haben das Gefühl, als ob die Speisen, nachdem sie einige Centimeter weit hinabgeglitten sind, auf ein Hinderniss stiessen, über welches sie nur bei angestrengten Schluckbewegungen weiter gleiten. Man könnte hierbei den Verdacht haben, es handele sich um Oesophaguscarcinom, und ist es in der That oft schwer, ein solches mit Sicherheit auszuschliessen, jedoch wird man bei sorgfältiger, allerdings wegen der Gefahr einer Perforation sehr vorsichtiger Sondirung die Sachlage klar stellen können.

Auch die im Bereich des Tumors oder seiner Metastasen liegenden Nerven können irritirt werden. Durch Irritation des Recurrens können sich Kehlkopfstörungen einstellen, die sich zunächst durch Heiserkeit und bei der laryngoskopischen Untersuchung durch Lähmungserscheinungen geltend machen. Eine Compression des Vagus äusserte sich in einem Falle durch Pulsverlangsamung, die des Sympathicus durch Anisokorie. Druck auf den Plexus brachialis durch metastatische Drüsen hatten Störungen der Innervation der Armmuskulatur zur Folge. Langdauernder Druck auf die Rippen führte zur Usurirung derselben und Durchbruch des Carcinoms nach aussen. In einem Falle ist bei der Section ein Durchbruch des Tumors ins rechte Herz beobachtet.

Bezüglich der Differentialdiagnose kommt zunächst in Frage, ob es sich um ein primäres oder secundäres Carcinom der Lunge handelt. Die Frage ist natürlich leicht zu entscheiden, wenn man die Entwicklung eines anderen metastatischen Carcinoms bei schon bestehendem Lungencarcinom zu beobachten Gelegenheit hat. Es kann aber auch vorkommen, dass ein primäres Lungencarcinom gar keine Erscheinungen macht, indem die Metastasen mit ihren Symptomen prävaliren und dann kann natürlich nur die Section die Frage entscheiden.

Von anderen malignen Tumoren ist es das Sarkom, welches ähnliche Erscheinungen macht wie das Carcinom; diese beiden Tumorarten lassen sich nur von einander unterscheiden, wenn sich Geschwulsttheile, die für die eine oder die andere Erkrankung characteristisch sind, im Pleuraexsudat oder im Auswurf nachweisen lassen,

oder wenn es vielleicht gelingt, durch eine Probeexcision aus einer Drüse oder einer anderen intra vitam dem Messer zugänglichen Metastase die Diagnose zu stellen. Für Sarkom und Myxosarkom, welch letztere auch erwähnt werden, soll characteristisch sein ein grasgrüner Auswurf, wie er einmal beschrieben ist. Ob diese malignen Tumoren vom Lungengewebe, vom Bronchus oder auch von der Pleura ausgehen intra vitam zu beurtheilen, entzieht sich natürlich der Diagnose.

Von gutartigen Lungentumoren sind erwähnt Lipome, Fibrome und Enchondrome, jedoch machen dieselben klinisch keine Erscheinungen. Auch Dermoidcysten sind beobachtet, und haben sich dieselben kenntlich gemacht dadurch, dass Haare expectorirt wurden. Beschrieben sind auch Osteome. Die letztgenannten Tumorarten kennzeichnen sich im Wesentlichen dadurch, dass sie nicht wie die malignen Tumoren von Kachexie begleitet sind, und dass ihnen natürlich die Metastasen fehlen.

Sehr schwer ist die Differentialdiagnose bezüglich der Lungentuberkulose bezw. der tuberkulösen Pleuritis: Ein Fehlen von Tuberkelbacillen ist an und für sich noch nichts Beweisendes, denn es ist oft genug beobachtet, dass, trotz ausgesprochener Tuberkulose, sich manchmal keine Tuberkelbacillen finden. Natürlich ist der positive Nachweis der Bacillen ausschlaggebend. Die hämorrhagische Pleuritis kommt sowohl beim Carcinom als auch bei Phthise vor, jedoch ist bei grossen Blutmassen im Exsudat an Carcinom zu denken. Man versäume nie eine Probepunction zu machen, und auf atypische Zellgebilde zu untersuchen. Das Fieber und die Drüsenschwellungen sind weder für Carcinom noch für Phthise absolut characteristisch. Höchstens kann man aus der Kachexie, deren Auftreten und Intensität, wie oben beschrieben, beim Carcinom anders ist als bei der Tuberkulose, einen Schluss ziehen.

Wenn das Carcinom sich im Stadium der Ulceration befindet und stinkende schmierige Massen sich entleeren, so ist der Gedanke naheliegend, dass es sich um Lungengangrän handelt, jedoch wird mit Berücksichtigung der Anamnese und durch eine genaue mikroskopische Untersuchung des Sputums die Diagnose wohl klar werden. Die chronische Pneumonie ist wohl auch durch ihre Anamnese und das Fehlen der Kachexie zu erkennen. Der hämorrhagische Infarct kennzeichnet sich durch sein plötzliches Auftreten, durch seine Combination mit Herzfehler und durch sein Sputum. Der Echinococcus der Lunge ist so selten, dass er wohl kaum in Frage kommt, und würde natürlich der Nachweis von Haken oder Theilen von

Echinococcusblasen beweisend sein, ebenso wie bei der Actinomykose das Auftreten von Actinomycespilzen im Sputum.

Schwierigkeiten in der Diagnosenstellung können vorhanden sein, wenn man sich für Carcinom oder Aneurysma zu entscheiden hat. Die Pulsdifferenz ist einerseits beim Aneurysma oft nicht deutlich ausgesprochen, kann andererseits aber auch durch ein comprimirendes Carcinom bedingt sein. In manchen Fällen wird vielleicht bei Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen sich ein pulsirender Schatten an der Wirbelsäule nachweisen lassen, der der ausgebuchteten Aorta entsprechen könnte. Für Aneurysma lässt sich das von Oliver angegebene Symptom verwerthen, wie es kürzlich von A. Fränkel (Deutsche med. Wochenschrift 1899 Nr. 1) beschrieben ist: Es besteht dieses Symptom darin, dass das Aortenaneurysma bei geeigneter Lage auf den linken Bronchus drückt und so Bronchus, Trachea und Kehlkopf pulsatorisch nach unten zieht.

Für die luetischen Veränderungen der Lunge ist die Anamnese maassgebend. Ausgebreitete gummöse Veränderungen können vielleicht auch ähnliche Erscheinungen machen, wie ein maligner Tumor, jedoch werden wahrscheinlich andere im Organismus vorhandene luetische Veränderungen die Diagnose Lues sichern.

Literatur.

Eberth, Virchows Archiv 49. Bd., Langhans 53. Bd., Perls 56. Bd., Weichselbaum 85. Bd., Stilling 83. Bd., Siegert 134. Bd. — Reinhard, Archiv f. Heilkunde XIX. 1878. — Beck, Zeitschrift f. Heilkunde V, 1884. — Schottelius, I.-D. Würzburg 1875. — Schnorr, I.-D. Erlangen 1891. — Tillmann, I.-D. Halle 1889. — Ehrich, I.-D. Marburg 1891. — F. Fuchs, I.-D. München 1886. — Hildebrand, I.-D. Marburg 1887. — Werner, I.-D. Freiburg 1891. — Japha, I.-D. Berlin 1892. — Fuchs, I.-D. Leipzig 1890. — Stumpf, I.-D. Giessen 1891. — Schlereth, I.-D. Kiel 1888. — Blumenthal, I.-D. Berlin 1881. — Dorsch, I.-D. Tübingen 1886. — Herrmann, I.-D. Greifswald 1895. — Parow, I.-D. Greifswald 1896. — Kaminsky, I.-D. Greifswald 1898. — Siegel, I.-D. München 1889. — Cahen, I.-D. Würzburg 1896. — Beukert, I.-D Freiburg 1897. — Georgi, Berl. klin. Wochenschr. 1879. — Kurt Wolf, Fortschritte der Medicin XIII. 1895. — Friedländer, Fortschritte d. Medicin 1885. — Pässler, Virchows Archiv 1896. — A. Fraenkel, Deutsche med. Wochenschrift 1891. — A. Fraenkel, Berl. klin. Wochenschrift 1892.

XX.

Ueber die Herkunft der Oxalsäure im Harn.

(Aus dem med. klin. Institut zu München.)

Von

Felix Lommel.

Die Frage nach der Herkunft der Oxalsäure im Harn hat im Laufe der Zeit eine nicht unbeträchtliche Literatur hervorgerufen und zu mancherlei Beantwortungen geführt. Fast geringer aber als die Zahl der aufgestellten Behauptungen ist die Zahl wirklich brauchbarer exacter Analysen.

Es werden in den folgenden Ausführungen nur jene Arbeiten in den Kreis der Betrachtung gezogen, die auf sorgfältige quantitative Analysen gegründet sind, während die ältere hierhergehörige Literatur und einige auf unzuverlässigen Methoden beruhende neuere Arbeiten wohl mit Recht bei Seite gelassen werden. Den Maassstab für diese Unterscheidung entnehme ich aus Fürbringer's (1) Kritik der verschiedenen Bestimmungsmethoden der Oxalsäure.

Ausführliche Angaben über Literatur findet man in der soeben erwähnten Arbeit Fürbringer's, ferner in der 1894 in Bonn erschienenen Inauguraldissertation von Emil Haas. Die bei der vorliegenden Mittheilung benützte Literatur ist am Schlusse derselben zusammengestellt; ebendort werden auch die von mir angewendeten Methoden kurz besprochen.

Die neueste, von Lüthje (6) erst kürzlich veröffentlichte Arbeit über Oxalsäure kam mir zur Kenntniss, als ich gerade mit dem letzten meiner zahlreichen Versuche beschäftigt war, und konnte daher erst bei der Redaction dieser Mittheilung berücksichtigt werden.

Nicht versäumen will ich, auch an dieser Stelle Herrn Privatdozenten Dr. Fritz Voit für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Förderung, die er derselben zu Theil werden liess, meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Nicht nur die unzuverlässigen älteren, sondern auch die neueren, auf bessere Methoden sich stützenden Untersuchungen über den quantitativen Gehalt des Harnes an Oxalsäure haben zu widersprechenden Resultaten geführt; im besten Fall wurde wahrscheinlich gemacht, aus welchen Quellen die Oxalsäure nicht herrühre. Die Erfolglosigkeit aller Bemühungen, in dem Auftreten der Oxalsäure im Harn Beziehungen zu den Vorgängen des Stoffwechsels zu finden, hat wohl manchen Autor in der Neigung bestärkt, die Oxalsäure ausschliesslich oder vor Allem aus den mit der Nahrung eingeführten oxalsauren Salzen herzuleiten und sie damit zu einer sehr uninteressanten Rolle zu verurtheilen.

Diese letztere weitverbreitete Ansicht gab Abeles (5) Anlass zu einigen exacten Versuchen. Seine an sich selbst ausgeführten Untersuchungen ergaben, dass Spinat, das oxalsäurereichste[1]) der gebräuchlicheren Gemüse, selbst in Mengen, deren Bewältigung dem strengsten Vegetarianer Schwierigkeiten machen müssten, keine Steigerung der Oxalsäureausscheidung herbeizuführen vermochte. Die mit der vegetabilischen Nahrung eingenommenen Oxalsäuremengen können immer nur kleine sein; aber auch der Einverleibung von grösseren Quantitäten Calciumoxalat blieb bei Hunden ergebnisslos. Wenn andere Forscher (Fränkel, Kobert und Küssner, Esbach[2])) bei grossen Oxalatdosen und Abeles selbst bei Einfuhr von oxalsaurem Natrium wechselnde Mengen von Oxalsäure im Harne fanden — Abeles fand beim Hund nach 0,2 gr neutralem Natriumoxalat per os 0,143 gr Oxalsäure im Harn, bei oxalsäurefreier Kost 0,02—0,06 — und wenn die von Abeles hervorgehobene Möglichkeit, dass die leicht löslichen Alkalisalze der Oxalsäure leichter als das Calciumoxalat im Harn erscheinen, auch zugegeben werden muss, so dürfte dies der Beweiskraft der vorher erwähnten negativen Ergebnisse doch kaum Eintrag thun. Wir dürfen behaupten, dass die minimalen, bei gemischter Kost aufgenommenen Oxalsäuremengen für die Oxalsäureausscheidung ohne oder doch nur von untergeordneter Bedeutung sind; wir dürften es auch dann, wenn es noch nicht sicher bewiesen wäre, dass Oxalsäure wirklich im Organismus sich bildet.

Ich selbst habe bei mehr als 100 Oxalsäurebestimmungen, die ich an Menschen unter den verschiedensten Kostordnungen anstellte,

1) 100 gr lufttrockener Spinat enthalten nach Abeles' Untersuchung etwa 0,14 gr Oxalsäure; da Spinat etwa 93% Wasser enthält, so entsprechen diesen 100 gr Trockensubstanz mehr als 1000 gr frisches Gemüse.

2) Citirt nach Abeles und der vorerwähnten Dissertation von Emil Haas.

nicht bemerkt, dass bei gemischter oder pflanzenreicher Nahrung wesentlich mehr Oxalsäure ausgeschieden wird als bei oxalsäurefreier[1]) vorwiegend aus Brot und Fleischspeisen bestehender.

Bei einem speciell dieser Frage gewidmeten Selbstversuch fand ich bei Aufnahme von 200 mgr neutral-oxalsaurem Kali — enthaltend 100 mgr wasserfreie Oxalsäure und etwa 71 gr lufttrockenem, über 700 gr frischem Spinat entsprechend — nur eine sehr geringe Steigerung der Oxalsäurezufuhr, wie nachstehende Tabelle zeigt.

Versuch 17. Tabelle 1. (Selbstversuch.)

	Versuchstag	Harnmenge	R.	Harnsäure g	Oxalsäure mg	Kost
I.	9^{30} Morgens bis 8^{00} Abends	950	s.	0,35	4,7	Oxalsäurefrei
	8^{00} Abends bis 9^{30} Morgens	1000	s.	0,32	1,2	Abends 8^{00} 0,1 gr Oxalsäure
II.	9^{30} Morgens bis 8^{00} Abends	950	s.	0,37	Spur	Oxalsäurefrei
	8^{00} Abends bis 9^{30} Morgens	565	s.	0,47	8,1	Oxalsäurefrei

Mit all dem soll übrigens durchaus nicht geleugnet werden, dass geringe Bruchtheile der im Harn erscheinenden Oxalsäure aus der in der Nahrung enthaltenen stammen können.

Den grössten Theil der Oxalsäure des Harnes liefert aber zweifellos der Körper selbst. Den exacten Beweis dafür hat, wenigstens für den Hund, zuerst Wesley Mills (2) erbracht. Seinen bis dahin vereinzelt dastehenden Untersuchungen, denen Gaglio's (3) direct widersprechende Resultate gegenüber gehalten wurden, trat kürzlich Lüthje (6) mit der eingangs erwähnten Arbeit bei. Lüthje fand nicht nur beim Hund, sondern auch bei einem Menschen, der tagelang nur Milch und Zucker zu sich nahm, im Harn beträchtliche Mengen Oxalsäure, 9,8—36,6 mgr pro die. Die Entstehung von Oxalsäure im Organismus ist damit wohl einwandfrei nachgewiesen und es erscheint beinahe überflüssig, wenn ich noch auf meine zahlreichen unten näher angeführten Versuche hinweise, in welchen bei oxalsäurefreier Nahrung beträchtliche Oxalsäuremengen im Harne erscheinen.

Bevor ich auf meine eigenen Untersuchungen eingehe, in denen ich mich nicht nur mit der Frage befasst habe, ob, sondern auch

1) Als „oxalsäurefrei" gilt hier wie in den übrigen Versuchen eine Nahrung, aus der alle Nahrungs- und Genussmittel vegetabilischer Herkunft mit Ausnahme von Brot und Mehlspeisen ausgeschlossen waren. Mässige Mengen von Bier und Kaffee waren gestattet.

woraus die Oxalsäure im Körper des Menschen entsteht, muss ich noch die von anderen Autoren auf die letztere Frage erfolgten Antworten berühren.

Wesley Mills fand bei reiner Fleischkost beim Hunde mehr Oxalsäure als bei Fleisch-Brotkost oder Fleisch-Fettkost. Die Folgerung, dass — entgegen Cantani's Theorie — die Kohlehydrate nicht die Quelle der Oxalsäure seien, zieht Mills nicht. Nachdem auch Lüthje, der Mills' Versuch am hungernden, dann der Reihe nach mit Zucker, Fett und Fleisch gefütterten Hund wiederholte, bei Kohlehydratkost am wenigsten, bei reiner Fleischkost am meisten Oxalsäure gefunden hat, nachdem ferner meine, in dieser Richtung freilich nicht so exacten Versuche am Menschen mich niemals eine Beziehung zwischen Kohlehydratzufuhr und Oxalsäureausscheidung haben erkennen lassen, dürfte diese Folgerung durchaus berechtigt erscheinen.

Falsch aber wäre es, von dieser negativen Formulierung ohne Weiteres zu der positiven Annahme überzugehen, dass die Oxalsäurebildung mit der Fleischzersetzung parallel gehe und demnach Eiweiss die Quelle der Oxalsäure sei. Es müssen neben dem Eiweiss des Fleisches noch verschiedene andere Bestandtheile desselben, z. B. Bindegewebe, Nucleine, Kreatin als Oxalsäurebildner in Betracht gezogen werden. Das Kreatin ist schon lange als solcher von Kühne[1]) angesprochen worden, von dem Nuclein und dem leimgebenden Gewebe hoffe ich weiter unten einen Zusammenhang mit der Oxalsäure wahrscheinlich machen zu können.

Zunächst handelt es sich darum, zu zeigen, dass zwischen Eiweisszersetzung und Oxalsäureausfuhr kein directer Zusammenhang besteht. Hierzu diene unter Anderem

Versuch 5. Tabelle II. (Selbstversuch.)

Versuchstag	Gesammt-N	Harnsäure in g	Oxalsäure in mg	Kost
4./5.	13,37	0,50	33,0	Eiweissarme Kost (Weissbrot, Butter, Zucker, Reis)
5./6.	10,99	0,07	13,0	ebenso
6./7.	23,30	0,20	4,2	Eiweissreiche Kost
7./8.	27,25	0,11	3,5	Eiweissreiche Kost

Bei einer grösseren Anzahl von Analysen, die ich besonders bei Diabetikern und Icterischen gemacht habe in der Erwartung, bei diesen Kranken ebensolche Anomalien der Oxalsäureausscheidung

1) Kühne, Lehrbuch d. physiolog. Chemie, Leipzig 1868.

zu finden wie andere Autoren, fand ich zwar hiervon garnichts, aber Resultate genug, um die Unabhängigkeit der Oxalsäurebildung von der Eiweisszersetzung vertreten zu können. So wies ein Diabeteskranker bei gewöhnlicher Spitalkost an 3 Tagen einen Durchschnittswerth von 14,5 gr N-Ausscheidung und 2,3 mgr Oxalsäureausfuhr pro die auf; für die 3 nächsten Tage waren bei kohlehydratfreier, aus Fleisch und Fett bestehender Kost die entsprechenden Zahlen 21,7 gr N und 2,9 mgr Oxalsäure. Noch mehr derartige Beispiele anzuführen ist unnöthig.

Bevor wir nun andere Stoffe des Organismus und der Nahrung auf Beziehungen zur Oxalsäurebildung prüfen, ist noch die wichtige Frage zu erörtern, ob der Organismus im Stande ist, Oxalsäure zu zersetzen. Wenn nicht, so muss die gebildete Oxalsäure quantitativ ausgeschieden werden und ihre Ausscheidungsgrösse einen directen und genauen Schluss auf ihre Entstehungsgrösse zulassen; ist sie aber angreifbar für die zerlegenden Kräfte des Organismus, so wird nur ein gewisser, vielleicht gar nicht constanter Bruchtheil im Harn erscheinen. Es handelt sich also darum, ob die Oxalsäure ein Endproduct des Stoffwechsels ist, oder ein Zwischenproduct. Diese Frage hat zwei[1]) Beantwortungen erfahren, die sich durchaus widersprechen.

Gaglio (3) verneint sie bestimmt auf Grund einiger Experimente. Er liess z. B. oxalsäurehaltiges Blut durch überlebende Schweinsnieren strömen, und fand dabei keinen auf Zersetzung der Oxalsäure hindeutenden Verlust. Die Versuche Gaglio's sind von Lüthje einer Kritik unterzogen worden, wonach die Resultate derselben ziemlich angreifbar erscheinen müssen. Von anderen Einwänden abgesehen, will Lüthje überhaupt den Werth der an „überlebenden" Organen angestellten Versuche in Zweifel ziehen und ihre Ergebnisse nicht als beweisend für die Vorgänge im lebenden Organismus anerkennen. Wie dem auch sei, jedenfalls ist die Unangreifbarkeit der Oxalsäure im Stoffwechsel nicht genügend bewiesen, dass man sie acceptiren müsste, zumal der andere Autor, der über diesen Punkt Analysen angestellt hat, zum gegentheiligen Resultat gelangt.

Marfori (4) hat am Menschen Fütterungsversuche mit Oxalsäure angestellt und dabei sowohl die im Harn als in den Fäces er-

1) Die hier nicht berücksichtigte frühere Arbeit von Piotrowski und Buchheim kenne ich nur aus Referaten. Nach Fürbringer ist die Methode Buchheim's mangelhaft; auch scheint bei dieser Arbeit der Oxalsäuregehalt der Fäces nicht bestimmt worden zu sein.

scheinende Oxalsäure bestimmt. Er fand (in Selbstversuchen) bei Einnahme von 1 gr Oxalsäure nur sehr geringe wechselnde Bruchtheile der Oxalsäure wieder (4—14 %). Ja, er will sogar nach Einfuhr von oxalsauren Alkalien durch Bildung von kohlensaurem Alkali Verminderung der Acidität des Harns gefunden haben. Marfori schliesst, dass der Organismus die einverleibte Oxalsäure zersetze.

Da Marfori's Versuch meines Wissens nirgends wiederholt worden ist, so hielt ich es nicht für überflüssig, ihn nachzuprüfen, und kam zu ähnlichem Resultat. Ein Reconvalescent erhielt 3 Tage lang bei gewöhnlicher, jedoch oxalsäurefreier Kost täglich 1 gr oxalsaures Natron, also 0,671 gr Oxalsäure per os. Der Harn dieser 3 und des darauf folgenden 4. Tages, sowie der erst am 4. Tag erfolgende Stuhl — Patient litt an Obstipation — wurden auf Oxalsäure untersucht. Es wurden dabei nur 7,19 % der einverleibten Oxalsäure wiedergefunden.

Versuch 4. Tabelle III.

Versuchstag	Harnmenge	Reaction	Eingenommene Oxalsäure in mg	Im Harn ausgeschiedene	Im Koth ausgeschiedene Oxalsäure	Bemerkungen
6./7.	2120	s.	671	12,2	116,2	
7./8.	2085	s.	671	5,6		
8./9.	2150	s.	671	10,9		
9./10.	1800+x	s.	0	Spur		Ein Theil des Urins ging verloren

Gegen die Beweiskraft dieser Resultate sowie derjenigen Marfori's erheben sich freilich einige Bedenken. Zunächst machte es mir Schwierigkeiten, die Oxalsäure in den Fäces zu bestimmen. Welche Methode Marfori zu diesem Zweck angewendet hat, ist mir nicht bekannt, da ich hinsichtlich seiner Arbeit auf kurze Referate angewiesen war. Immerhin ist die Unvollkommenheit meiner am Schlusse dieser Arbeit beschriebenen Methode nicht so bedeutend, dass dadurch nur annähernd Verluste zu Stande kommen könnten, die obige Zahlen zu entwerthen geeignet wären. Vielmehr liegt die Schwäche dieser Art von Versuchen darin, dass die im Darm verweilende Oxalsäure möglicherweise von Bacterien zerstört wird. Als einwandfreie Beweise, dass der menschliche Organismus Oxalsäure zu zerstören im Stande sei, können also beide Versuche nicht gelten. Trotzdem scheinen dieselben mir genügend, um gegenüber Gaglio's ebenfalls anfechtbaren Untersuchungen (siehe

Lüthje) die Zerlegbarkeit der Oxalsäure im thierischen, speciell menschlichen Organismus als wahrscheinlich zu bezeichnen.

Vielleicht kann diese Zerlegbarkeit zur Erklärung herangezogen werden für die auch bei gleichbleibender Ernährung so häufig auftretenden sprungweisen Schwankungen der Oxalsäuremenge und dafür, dass Zufuhr gewisser Speisen zwar mit grosser Regelmässigkeit Steigerung der Oxalsäureproduction herbeiführt, dass aber diese Steigerung in ganz wechselndem Maasse auftritt. Bei gleichbleibender Diät wäre die Ausfuhr der Oxalsäure wohl viel constanter, wenn die letztere, unangreifbar für die zersetzenden Kräfte des Körpers, bis auf den letzten Rest ausgeschieden werden müsste; nach unserer oben vertretenen Anschauung würden aber nur jene Bruchtheile der producirten Oxalsäure zur Ausscheidung im Harne gelangen, die, ehe sie der Zersetzung anheimfallen, in die Nieren gespült und dort verarbeitet werden. Mancherlei Umstände könnten nun zusammenwirken, um jene Bruchtheile verschieden gross zu machen; vielleicht verschiedene Intensität des Stoffwechsels, namentlich aber auch Verschiedenheiten in dem zeitlichen Ablauf einer Steigerung der Oxalsäureproduction.

Von den Stoffwechselproducten, bei denen ich Beziehungen zur Oxalsäurebildung suchte, sei zunächst die Harnsäure genannt. Die früheren Arbeiten hierüber, angeregt durch das Auftreten von Oxalsäure bei Oxydation der Harnsäure in vitro, ergaben verschiedene für die vorliegende Frage meist negative Resultate (Wöhler und Frerichs, Neubauer, Gallois).

Fürbringer erhielt bei Einverleibung von harnsauren Salzen ebenfalls widersprechende Ergebnisse. Im Gegensatz zu den genannten Autoren habe ich die Harnsäure nicht als solche eingeführt, sondern durch Aufnahme von nucleoalbuminreicher Kost im Organismus in gesteigerter Menge entstehen lassen. Denselben Weg hat gleichzeitig Lüthje eingeschlagen. An Lüthje's Versuch, bei dem eine allzu geringe Vermehrung der Oxalsäure auftrat, als dass daraus Schlüsse gezogen werden dürften, vermag ich 6 Versuchsperioden anzureihen, von denen eine keinen besseren Erfolg wie die von Lüthje aufweist, während die 5 anderen eine entschiedene mit der Harnsäurevermehrung zusammenfallende Oxalsäuresteigerung erkennen lassen.

Es wurde bei den Versuchen eine möglichst gleichmässige, gemischte, nach der schon gegebenen Begriffsbestimmung „oxalsäurefreie" Kost eingehalten. An Stelle des bezw. neben dem Fleische wurde an einzelnen Tagen Kalbsthymus gereicht, dessen grosser

Gehalt an Zellkernen bedeutende Harnsäurebildung bewirkt. Ich gebe zunächst eine tabellarische Uebersicht über meine Versuche.

Versuch 7. Tabelle IV. 50jähriger Reconvalescent (Rheumatismus articulorum). Patient ist professioneller Wettesser und Vielfrass, dem ich eine Tagesportion von 1500 gr Kalbsthymus ohne Weiteres zumuthen durfte.

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
9./10.	2480	s.	13,67	0,03	Spur	Oxalsäurefrei
10./11.	1425	s.	12,13	0,05	15,8	„
11./12.	3000	s.	24,50	1,13	44,6	Oxalsäurefrei + 1500 gr Kalbsthymus
12./13.	2350	s.	18,37	1,65	13,3	Oxalsäurefrei

Versuch 8. Tabelle V. (50jähriger gesunder Mann.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
20./21.	1460	s.	16,26	0,04	1,4	
21./22.	800 + x	s.	?	?	1,5 + x	
22./23.	1000	s.	14,88	0,66	5,0	450 gr Kalbsthymus
23./24.	1360	s.	14,23	0,71	Spur	

Am 2. Versuchstag ging ein Theil des Harnes verloren.

Versuch 10. Tabelle VI. (Selbstversuch.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
13./14.	1325	s.	20,88	0,83	5,3	
14./15.	1285	s.	22,62	1,31	10,3	400 gr Kalbsthymus
15./16.	1400	s.	21,57	1,06	19.0	

Versuch 16. Tabelle VII. (Selbstversuch.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
22./23.	1625	amphoter	17,49	0,83	10,1	
23./24.	1735	s.	21,14	0,76	9,2	
24./25.	1710	s.	?	1,47	19,2	Kalbsthymus
25./26.	1610	s.	22,87	1,21	15,5	
26./27.	1615	s.	18,94	0,95	3,6	
27./28.	1900	s.	19,42	0,97	7,5	

Versuch 19. Tabelle VIII. (20jähriger gesunder Mann.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
3./4.	1250	s.	16,56	0,83	23,3	
4./5.	1220	s.	16,81	0,85	9,0	
5./6.	1800	s.	21,64	1,56	19,3	Kalbsthymus
6./7.	1570	s.	21,70	1,35	28,7	
7./8.	2140	s.	16,58	0,86	6,8	

Für die auffällig hohe Oxalsäureausscheidung am 1. Tag dieser Tabelle vermag ich keine Erklärung beizubringen. Die Kost des vorhergehenden Tages ist mir nicht bekannt.

Versuch 18. Tabelle IX. (Selbstversuch.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
5./6.	1680	s.	19,70	0,70	4,5	
6./7.	3150	s.	25,59	1,10	9,6	650 gr Kalbsthymus
7./8.	1300	s.	16,33	1,16	18,7	
8./9.	1440	s.	16,52	0,78	26,0	

Der bei einem weiteren 5tägigen Versuch nach Briesgenuss auftretende, nach makroskopischer Schätzung ungewöhnlich reichliche Oxalatniederschlag ging leider durch Glasbruch verloren.

In einer der vorstehenden Versuchsreihen (Versuch 8, Tabelle V) war die Vermehrung der Oxalsäure nach Genuss von Kalbsthymus so gering, dass sie für unsere Frage nicht verwerthbar ist. Gleichzeitig blieb die Steigerung der Harnsäureausscheidung bedeutend hinter der bei den anderen Versuchen ersichtlichen zurück. Vielleicht sind in diesem Versuche nur unbedeutende Mengen von Nuclein wirklich zur Resorption gelangt.

Bei den übrigen 5 Versuchen ist eine mit der Thymusaufnahme zusammenfallende bezw. ihr folgende Vermehrung der Oxalsäureausscheidung unverkennbar. Wenn ich den Mittelwerth der letzteren an den zwei der Thymusmahlzeit vorhergehenden Tagen dem Mittelwerth der zwei darauf folgenden Tage gegenüberstelle, so ergibt sich folgende übersichtliche Zusammenfassung:

Die Oxalsäureausscheidung betrug pro die mgr:

				vor	nach der Thymusmahlzeit
Versuch	7.	Tabelle	IV.	8,0	29,0
„	8.	„	V.	1,5	2,5
„	10.	„	VI.	5,3	14,5
„	16.	„	VII.	9,6	17,3
„	19.	„	VIII.	16,0	24,0
„	17.	„	XI.	4,5	14,0

Worauf beruht nun diese mit grosser Regelmässigkeit bei Thymuskost sich einstellende Oxalsäurevermehrung?

In 3 Fällen ist unter dem Einfluss der Thymusaufnahme eine bedeutende Vermehrung der N-Ausscheidung, also der Eiweisszersetzung bemerkbar. Das scheint zunächst doch für das Vorhandensein von directen Beziehungen zwischen Eiweisszersetzung und Oxalsäurebildung zu sprechen, was oben Seite 602 in Abrede gestellt wurde. Aber bei genauer Betrachtung ergeben auch die Tabellen IV bis IX keine Stütze für die Annahme eines solches Zusammenhanges. Denn nur da, wo reichlicher Genuss von Thymus als Ursache der N-Steigerung angesehen werden muss, nimmt man ein Emporschnellen der Oxalsäureproduction wahr; wo dagegen die N-Vermehrung auftritt, ohne dass eine Briesmahlzeit vorausgegangen wäre[1]), also auf Mehrzersetzung von Fleisch oder ähnlichen nucleinarmen Eiweissträgern beruht, da sucht man vergebens nach einer Vermehrung der Oxalsäure.

Ergiebiger ist die vergleichende Betrachtung der Ausscheidungsgrössen von Oxalsäure und Harnsäure. In den Tabellen IV bis IX ist jede bedeutende Vermehrung der Harnsäure von einer beträchtlichen Vermehrung der Oxalsäure begleitet. Auch Tabelle II zeigt im Grossen und Ganzen einen Parallelismus der Harnsäure- und Oxalsäureausscheidung, während Oxalsäure und Gesammt-N stark divergiren. Der Höhepunkt der Oxalsäureausscheidung fiel nicht immer genau mit dem Höhepunkt der Harnsäureausfuhr zusammen. Dies ändert nichts an der Bedeutung der Thatsache, dass nach reichlicher Nucleoalbuminkost in 5 von 6 Fällen die Harnsäurevermehrung im Urin von bedeutender Zunahme der Oxalsäureausscheidung begleitet war, während im 6. Fall weder die Harnsäure- noch die Oxalsäure gegenüber der Norm vermehrt war.

Eine andere Quelle der Oxalsäurebildung suchte ich im Leim, nachdem ich durch Herrn Professor C. v. Voit darauf aufmerksam gemacht worden war, dass bei reichlicher Verfütterung von Leim an Hunde nicht selten ein reichliches Oxalatsediment im Harne bemerkbar sei. Versuche hierüber stellte ich in der Weise an, dass zu der während mehrerer Tage eingehaltenen „oxalsäurefreien“ Kost an einem Tag eine reichliche Leimmenge gegeben wurde. Zu diesem Zweck wurde aus 40 gr trockener käuflicher Gelatine mit wenig Essig und Gewürz eine Sulze hergestellt.

1) Hier muss ich, da zufällig in den Tabellen IV—IX keine von der Thymuskost unabhängige grössere Schwankung der N-Ausscheidung vorliegt, auf Tabelle II und XII verweisen.

Ich verfüge über folgende 4 Versuchsreihen.

Versuch 16 A. Tabelle X. (Selbstversuch.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
17./18.	1185	s.	14,84	0,68	16,5	
18./19.	1270	s.	15,75	0,82	16,0	
19./20.	2210	s.	21,10	0,82	25,0	40 gr Leim
20./21.	1385	s.	19,72	0,78	21,5	
21./22.	1760	s.	16,51	0,67	12,7	
22./23.	1625	amphoter	17,49	0,83	10,1	

Versuch 19 A. Tabelle XI. (20jähriger gesunder Mann.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
7./8.	2140	s.	16,58	0,86	6,8	
8./9.	1550	s.	24,15	0,86	14,0	40 gr Leim
9. 10.	2070	s.	20,28	0,84	5,6	

Versuch 18 A. Tabelle XII. (Selbstversuch.)

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnsäure	Oxalsäure in mg	Kost
1./2.	1500	s.	11,53	0,64	9,6	
2./3.	1175	s.	20,08	0,73	6,0	
3./4.	1750	s.	23,18	0,84	33,2	40 gr Leim
4./5.	1775	s.	24,08	1,00	21,8	
5./6.	1680	s.	19,70	0,70	4,5	

Der folgende Versuch bezieht sich auf dieselbe Person wie Versuch 7, Tabelle IV. Es wurde während einer 4tägigen Periode „oxalsäurefreie" Spitalkost gegeben, am 3. Tag jedoch auf leimreiche Nahrung Bedacht genommen. Dieselbe bestand in reichlicher Zulage von Bratengallerte und in „gesulzten Kalbsfüssen", einem Gerichte, das ausserordentlich viel Knorpel und Bindegewebe enthält.

Versuch 9. Tabelle XIII.

Datum	Harnmenge	Reaction	Gesammt-N	Harnmenge	Oxalsäure in mg	Kost
23./24.	1700	s.	16,58	0,12	6,9	
24./25.	1585	s.	12,15	0,39	2,3	
25./26.	2910	s.	19,95	0,79	20,8	Leimkost
26./27.	2470	s.	22,17	0,63	8,5	

Ich stelle die Resultate nochmals übersichtlich zusammen. Die ausgeschiedene Oxalsäure betrug im Durchschnitt täglich in mgr:

	vor Leimgenuss	nach Leimgenuss	
Tabelle X.	16,0	23,0	Die mit der Oxalsäurevermehrung zusammenfallenden Steigerungen der N-Ausfuhr (in Tabelle X, XI, XIII)
„ XI.	6,8	14,0	
„ XII.	7,8	27,5	
„ XIII.	4,5	14,5	

müssen darauf zurückgeführt werden, dass die Leimzulage neben der sonst üblichen, an Fleisch reichen Kost genossen wurde; eine vermehrte Fleischzersetzung, die ja übrigens für die Oxalsäurebildung aus den schon erörterten Gründen belanglos erscheint, liegt ihnen nicht zu Grunde.

Einem etwaigen Hinweis darauf, dass der käufliche Leim, der ja durchaus kein reines Glutin darstellt, aus jugendlichen Geweben gewonnen wird und daher recht wohl Nucleine enthalten könne, dass seine Wirkung auf die Oxalsäureausscheidung also mit der der Nucleinkost vielleicht zusammenfalle, halte ich die niedrigen Harnsäureziffern meiner Tabellen entgegen. Nur in Tabelle XII erreicht die Harnsäureausscheidung mit der Tagesmenge 1,0 gr eine gewisse, immerhin nicht sehr bedeutende Höhe.

Es muss also wohl der Leim als solcher als die Ursache der gesteigerten Oxalsäurebildung angesehen werden. Welche Zerfallsproducte des Leims als Vorstufen der Oxalsäure zu betrachten sind, entzieht sich vorläufig der Feststellung. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die bei Thymuszufuhr beobachtete Steigerung der Oxalsäureausscheidung zum Theil wenigstens durch das in der Thymusdrüse verfütterte leimgebende Gewebe hervorgerufen wird.

Ich fasse die im Laufe meiner Versuche gewonnenen Anschauungen folgendermaassen zusammen:

1. Die im menschlichen Harn erscheinende Oxalsäure rührt, wenn überhaupt, so doch nur zu sehr geringen Theilen von der mit der Nahrung eingeführten Oxalsäure her.

2. Der bei Weitem grösste Theil der Oxalsäure entsteht im Organismus.

3. Die nach Aufnahme grösserer Oxalsäuremengen in Harn und Fäces erscheinende Oxalsäure beträgt nur einen geringen Bruchtheil der eingeführten.

Wahrscheinlich wird die Oxalsäure beim Durchgang durch den Organismus zum grossen Theil zersetzt. Eine Zerstörung der Oxalsäure im Darm kann jedoch nach den vorliegenden Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden.

4. Die Oxalsäureausscheidung steht nicht in directem Zusammenhang mit der Eiweisszersetzung.

5. Nucleinreiche Kost bewirkt neben der bekannten Harnsäure-

steigerung auch eine bedeutende Vermehrung der Oxalsäureausscheidung.

6. Leimreiche Kost bewirkt ebenfalls Vermehrung der Oxalsäureausscheidung.

Zum Schlusse habe ich mich noch kurz über die angewendeten Untersuchungsmethoden zu äussern. Die Oxalsäure bestimmte ich nach der Methode von Neubauer, unter Berücksichtigung der von Fürbringer gegebenen Winke und der Modificationen von Czapek und Huppert. In mehreren an „künstlichen Harnen" angestellten Controlversuchen (ähnlich den schon von Fürbringer ausgeführten) vermochte ich jedoch nicht die angeblich mögliche Genauigkeit bis auf 2,5 % Verlust zu erreichen. Meine Verluste schwankten zwischen 3 und 19 %, betrugen meistens 7—10 %. Die in der vorstehenden Arbeit verwertheten Schwankungen der Oxalsäure sind so gross, dass ihnen gegenüber solche Verluste bedeutungslos sind.

Schwierigkeiten machte die Bestimmung der Oxalsäure in den Fäces. Nach mehrfachen Misserfolgen begnügte ich mich mit folgender Methode: Ein bestimmter Theil der mit Wasser verrührten Fäces wurde über dem Wasserbade getrocknet; der fein zerriebene Rückstand wiederholt mit Alkohol und Aether extrahirt. Der nunmehr verbleibende Rückstand sammt dem Filter wurde wiederholt mit heisser verdünnter Salzsäure ausgelaugt und das eingeengte Filtrat in der Annahme, dass es alle Oxalsäure enthalte, nach Neutralisirung mittelst Neubauer's Methode verarbeitet. Wenn auch bei der Umständlichkeit dieser Methode die Verluste wahrscheinlich bedeutender sind, als bei der Verarbeitung des Harnes, so ist eine solche Ungenauigkeit, dass dadurch das Verschwinden von 93 % der eingeführten Oxalsäure erklärt werden könnte, doch ganz ausgeschlossen.

Die Harnsäure wurde nach der sehr bequemen und handlichen Methode von Folin bestimmt (Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Bd. 24, S. 224, 1898).

Literatur.

1. Fürbringer, Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin XVIII. S. 143. 1876.
2. Wesley Mills, Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn. Virchow's Arch. XCIX. S. 305. 1885.
3. Gaglio, Ueber die Unveränderlichkeit des CO und der Oxalsäure im thierischen Organismus. Arch. f. exper. Pathol. XXII. S. 235. 1887.
4. Marfori, Sulle trasformazioni di alcuni acidi della serie ossalica nell' organismo dell' uomo. Annali di chimica e di farmacologia XII. N. 5. 1890. Referirt in d. Fortschritten d. Medicin IX S. 395. 1891.
5. Abeles, Ueber alimentäre Oxalurie. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 19 u. 20.
6. Lüthje, Zur physiologischen Bedeutung der Oxalsäure. Zeitschr. für klin Medicin. 35. Bd. III. u. IV. Heft. p. 271. 1898.

XXI.

Ueber die alimentäre Pentosurie der Diabetiker.

Von

Prof. Dr. R. v. Jaksch,

Prag.

In dem Folgenden berichte ich über einige Versuche, welche ich mit Arabinose, Xylose und Rhamnose bei Diabetikern ausgeführt habe, um zu erfahren, ob und wie die Pentosen vom Organismus des Diabetikers verwerthet werden. Bisher liegen über diesen Gegenstand nur Versuche von Lindemann und May vor [1]), welche sich mit der Verwerthung der Rhamnose beim Diabetiker beschäftigten und fanden, dass beim Diabetiker ca. 88 % Rhamnose zerlegt wurde.

Die Resultate solcher Versuche habe ich bereits zum Theile an einem anderen Orte kurz mitgetheilt. [2]) Analoge Versuche bei Nicht-Diabetikern habe ich an einem Orte [3]) ausführlich veröffentlicht. Bezüglich der Methode, welche ich verwandte, bemerke ich, dass ich in den pentosehaltigen Harnen die Kohlehydrate durch Titration nach Fehling-Soxhlet und durch Polarisation bestimmte und aus den erhaltenen Werthen für die Reduction und Polarisation die Mengen der in den betreffenden Harnen enthaltenen Kohlehydrate mittelst einer Gleichung mit 2 Unbekannten, welcher die Reductionswerthe und Drehungswerthe zu Grunde gelegt wurden, berechnete.

Die Details ergeben sich aus den unten angeführten Gleichungen zur Berechnung der Arabinose, Xylose oder Rhamnose neben Glukose. Natürlich musste zunächst jeder Harn vor dem Versuche dahin untersucht werden, dass er nur ein Kohlehydrat (Glukose) enthielt.

Ich bemerke, dass nur bei genauem Einhalten des Titrationsverfahrens in der von Soxhlet angegebenen Weise und mittelst eines exakt arbeitenden Polarimeters, von welchen Apparaten ich das Polarimeter von Lippich, mit dem ich seit Jahren arbeite, am meisten empfehle, brauchbare Resultate erhalten werden können.

Ich lasse nun meine Versuche folgen.

---

1) Lindemann und May, Archiv f. klin. Med. **56**, 286. 1896.

2) R. v. Jaksch, Berichte des Congresses f. innere Medicin **16**, 117. 1898.

3) R. v. Jaksch, Zeitschrift für Heilkunde **20**, 195. 1899.

A. Arabinose.

Versuch I. Ein 30 Jahre alter Diabetiker entleerte am 31. März 1897 in der Zeit von 2—4 p. m. 800 ccm Harn von der Dichte 1,030. Durch Titration mit Fehling'scher Lösung wurde der Procentgehalt auf 6,4111 gr ermittelt, durch Polarisation auf 6,428. Die Gesammtmenge durch Polarisation bestimmt betrug demnach 51,424, durch Titration 51,29. 10 ccm Fehling verbrauchten 0,78 ccm Harn, Drehung + 3,375°.

Nehmen wir nun an, der Harn hätte unbekannte Mengen y (Arabinose) und x (Glukose) enthalten, so kann durch folgende Gleichungen der Procentgehalt an Arabinose und Glucose ermittelt werden:

1. $0{,}525\ x + 1{,}04\ y = A$ (beobachtete Drehung im Decimeterrohr).

2. $200\ x + 232{,}56\ y = R$ (Menge Fehling'scher Lösung, welche 100 ccm des untersuchten Harnes verbrauchen).

Die Zahl 0,525 ergibt sich daraus, dass 1 gr Dextrose in 100 ccm Wasser eine + Drehung von 0,525° bewirkt. Dieselbe Erwägung ergibt für 1 gr Arabinose eine Drehung von + 1,04°.

Die Zahl 200 resultirt aus der Ueberlegung, dass 100 ccm einer 1% Dextroselösung zur Reduction 200 ccm Fehling'scher Lösung bedürfen. Aus der analogen Betrachtung ergibt sich für 100 ccm einer 1% Arabinoselösung die Zahl 232,56, unter der Annahme, dass 10 ccm Fehling'scher Lösung durch 0,043 gr Arabinose reducirt werden.[1])

Es ergibt sich daraus

für Arabinose (y) die Formel $= \frac{200\ A - 0{,}525\ R}{85.91}$

für Glukose (x) „ „ $= \frac{A - 1{,}04\ y}{0{,}525}$

Wenden wir dies auf unseren Versuch (s. oben) an, bevor Arabinose gegeben wurde, so erhalten wir

$$y = \frac{200 \cdot 3{,}375 - 0{,}525 \cdot 1282}{85{,}91} = \frac{1{,}9}{85{,}91} = 0{,}022, \text{ also} = \text{ø}.$$

Da keine Arabinose in dem Harn enthalten war, so zeigt 0,022 also die Fehlergrenze unserer Bestimmung an und ist die Beobachtung erst in der 2. Decimale fehlerhaft. Setzen wir den Werth von y (Arabinose) in die Gleichung zur Berechnung der Glukose, so erhalten wir

1) Vergl. R. v. Jaksch, l. c. S. 198.

$$x = \frac{3{,}375 - 0{,}0229}{0{,}525} = 6{,}3849 = 6{,}385.$$

Es wurden also vor der Darreichung der Arabinose Traubenzucker ausgeschieden, durch Titration bestimmt 6,411 % = 51,29,
„ Polarisation „ 6,428 % = 51,42.
Bei Einsetzung der aus den Gleichungen berechneten Werthe ergeben sich für Glukose 6,385 % = 51,08.

Es wurden dem Kranken 4 p. m. am 31. März 1898 50 gr Arabinose verabreicht, der Harn portionsweise aufgefangen und auf die Tollens'sche Pentosenreaction (Absatzmethode [1]) geprüft. Der am 31. März von 4 Uhr Nachmittags bis 1. April 1 Uhr Nachts entleerte Harn gab die genannte Reaction, während vorher der Harn selbe nicht zeigte.

Die Menge dieses Harns betrug 2900, die Dichte 1,033.

Die Mengen Kohlenhydrates, welche ausgeschieden wurden, betrugen durch Titration bestimmt 6,25 % = 181,25 gr als Traubenzucker gerechnet, durch Polarisation bestimmt 6,773 % = 196,42 gr als Traubenzucker gerechnet.

Die Drehung im Decimeterrohr betrug + 3,556°, 10 Fehling reducirten 0,8 ccm Harn. Unter Zugrundelegung der oben angeführten Gleichungen ergibt sich demnach:

für Arabinose:	für Glukose:
0,64 % = 18,54 gr.	5.51 % = 159,69 gr.

Die Fäces enthielten vor dem Versuche keinen Zucker. Die um $4^1/_2$ und $6^1/_4$ am 31. März entleerten Fäces enthielten 5,95 gr Arabinose. Bei der Untersuchung der Fäces wurde so vorgegangen, wie bereits an anderem [2]) Orte beschrieben wurde, dass 50 gr derselben mit der 80fachen Menge Wasser ausgekocht wurden. Das restirende Filtrat wurde auf 200 ccm eingedampft, resp. unter 200 ccm und genau auf 200 ccm aufgefüllt. Diese Flüssigkeit wurde der Titration mit Fehling'scher Lösung in gewöhnlicher Weise unterworfen.

Die gefundene Menge entsprach dem Gehalt in 50 gr Fäces, und wurde daraus der Gehalt der Gesammtmenge an Arabinose mit 5,95 ccm berechnet.

Der nächste Stuhl, welcher am 1. April um $4^1/_4$ entleert wurde, war arabinosefrei.

Die Menge der nächsten Harnportion, welche am 1. April von 1 Uhr Nachts bis 10 Uhr früh dieses Tages entleert wurde, betrug

1) Siehe R. v. Jaksch, l. c. S. 197.
2) Siehe R. v. Jaksch, l. c. S. 198.

2300 ccm, die Dichte 1,031 Der Harn zeigte keine Pentosenreaction mehr.

Die Mengen Kohlehydrates, welche ausgeschieden wurden, betrugen durch Titration bestimmt 5,952 % = 136,90 gr Traubenzucker,
„ Polarisation „ 5,941 % = 136,64 gr „

Die Drehung betrug + 3,119°, 10 ccm Fehling verbrauchten 0,84 ccm Harn. Unter Zugrundelegung unserer Rechnung fanden wir nun für Arabinose: den Werth $-\frac{1,196}{85,91}$, also = — 0,014, = ø für Glukose: 5,941 % = 136,64 gr Traubenzucker.

Von 10 Uhr früh am 1. April bis 12 Uhr Mittags wurden 1050 ccm Harn von 1,030 Dichte entleert, dieselben zeigten keine Pentosereaction.

Die Menge Kohlehydrates, welches ausgeschieden wurde, betrug durch Titration bestimmt 5,747 % = 60,34 gr, durch Polarisation bestimmt 5,7447 % = 60,31 gr.

Die Drehung betrug + 3,016, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,87 ccm Harn zur Reduction.

Unter Zugrundelegung unserer Gleichungen fanden wir nun: für Arabinose den Werth $-\frac{2,24}{85,91}$ = — 0,03 = ø, für Glukose den Werth: 5,7447 = 60,31 gr Traubenzucker.

Es wurden also mit dem Harne an Arabinose ausgeschieden:

	18,54 gr = 37,08 %,
mit den Fäces	5,95 „ = 11,9 %,
also im Ganzen	24,49 gr = 48,88 %.
Es verschwanden also	25,51 „ = 51,02 %.

An den Tagen vor dem Versuche mit Arabinose entleerte der Kranke am I. Tage 396,15 gr, am II. 414,59 gr Traubenzucker während des Versuches (20 Stunden) 356,93, resp. wenn ich die polarimetrischen Bestimmungen zu Grunde lege: 356,64 gr Traubenzucker und 18,54 gr Arabinose.

Nach dem Versuche 254,18 in den ersten 18 Stunden.
„ „ „ 365,76 „ „ nächsten 24 „
„ „ „ 398,25 „ „ zweiten 24 „

Es sank also nach der Arabinosedarreichung die Traubenzuckermenge wenigstens nicht in nachweisbarer Weise und 51,02 % der dargereichten Arabinose verschwanden.

Ich bemerke noch, dass streng darauf geachtet wurde, dass der Kranke stets dieselbe Kost während der Versuche nahm.

Versuch II. Am 18. October 1898 wurde um 8 Uhr früh einem 42 Jahre alten Diabetiker 30 gr Arabinose verabreicht.

Es wurde darauf gesehen, dass sowohl vorher als während des Versuches der Kranke genau die gleiche Kost einnahm.

Die Zuckerausscheidung in den dem Versuche vorangehenden Tagen zeigte folgende Zahlen, wobei ich bemerke, dass der Zucker polarimetrisch bestimmt wurde.

Datum	Harnmenge ccm	Dichte	Traubenzucker %	Menge
12.—13.	3700	1,030	6,36	362,52 gr, [1])
13.—14.	3750	1,030	5,47	314,53 „
14.—15.	6500	1,030	6,26	436,9 „
15.—16.	5500	1,030	6,14	337,7 „
16.—17.	5800	1,030	6,16	357,28 „
17.—18.	6700	1,028	6,22	416,67 „

Im Verlaufe vom 18.—19. October, als — wie oben erwähnt — dem Kranken am 18. um 8 Uhr a. m. 30 gr Arabinose gereicht worden waren, wurde der Harn portionsweise aufgefangen und zwar:

I. Portion entleert von 8—2, Menge 1200 ccm, Dichte 1,033,
II. „ „ „ 2—8, „ 1100 „ „ 1,033,
III. „ „ „ 8—2, „ 1700 „ „ 1,030,
IV. „ „ „ 2—8, „ 850 „ „ 1,030.

Die mit einer Probe des vom 17.—18. entleerten Harns ausgeführte Tollen'sche Reaction blieb negativ. Von dem portionsweise aufgefangenen Harne zeigte nur Portion I intensiv die Tollen'sche Absatzprobe. Portion II, III, IV ergaben keine Pentosenreaction mehr. In Portion I wurde eine Rechtsdrehung von + 3,85° gefunden und 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,74 ccm Harn zur Reduction.

Unter Zugrundelegung der oben mitgetheilten Formeln ergibt sich, dass 0,7 % Arabinose und 5,9 % Glukose in Portion I ausgeschieden wurde. Auf die Gesammtmenge des ausgeschiedenen Harns berechnet ergibt sich:

In Portion I Arabinose 8,4 gr, Glukose 70,8 gr.

In Portion II fand sich keine Pentosenreaction mehr, die polarimetrische und titrimetrische Bestimmung ergab übereinstimmende Werthe. Die Drehung betrug + 3,41°. 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,77 ccm desselben Harns zur Reduction.

Es wurden also bei der polarimetrischen Bestimmung in Por-

1) Insoweit nichts Anderes bemerkt wird, beziehen sich die angeführten Werthe auf die polarimetrische Bestimmung.

tion II 6,5 %, bei der titrimetrischen 6,49 %, demnach in dieser Portion (Menge 1100 ccm) 71,50 resp. 71,39 gr Zucker ausgeschieden.

Auch die 3. und 4. Portion zeigte keine Pentosenstreifen.

Die polarimetrische Bestimmung ergab in Portion III 5,54 % = 91,18 gr, in Portion IV 6,38 % = 54,22 gr.

Wenn wir die erhaltenen Mengen von Kohlehydraten, welche in diesen 4 Portionen, also der 24stündigen Harnmenge vom 18. bis 19. October enthalten waren, addiren, so findet sich:

Es wurde ausgeschieden mit 4850 ccm Harn: Glukose 287,70 gr (resp. 287,59 gr, wenn ich in Portion II die titrimetrischen Werthe einsetze) und Arabinose 8,4 gr.

Die Untersuchung der Fäces ergab folgendes Resultat: 448 gr Stuhl vor dem Versuche am 18. October 4 a. m. entleert, zeigten sich frei von Zucker. Tromer's, Nylander's, Tollens' Probe waren negativ, auch der am 18. October um $9^1/_4$ a. m. entleerte — also bereits nach Einführung der Arabinose — Stuhl 321 gr zeigte dasselbe Verhalten. 211 gr, welche am 18. um $12^1/_2$ p. m. entleert wurden, ergaben alle oben angeführten Zuckerproben und enthielten 5,49 gr Arabinose, die nächste Portion, am 19. 8 a. m. entleerte Menge 348 gr, ergab alle Zuckerreactionen schwach, nur die Tollens'sche Probe war sehr deutlich ausgesprochen, sie enthielt 0,42 gr Arabinose. Der dann später entleerte Stuhl war vollständig frei von Zucker.

Aus diesem Versuche ergibt sich, dass von den eingeführten 30 gr Arabinose 8,4 gr = 28 % mit dem Harn und 6,91 gr = 23,03 % mit den Fäces entleert wurden.

Es wurden also 51,03 % der eingeführten Arabinose ausgeschieden und 48,97 % verschwanden.

Die Zuckerausscheidung nach dem Versuche betrug:

Datum	Menge	Dichte	%	absolut
19.—20.	6100 ccm	1,028	5,52	336,72 gr
20.—21.	5000 „	1,030	6,35	317,5 „
21.—22.	5000 „	1,028	5,31	265,5 „
22.—23.	5200 ccm	1,030	5,65	294,0 gr
23.—24.	4800 „	1,031	5,41	259,44 „
24.—25.	5500 „	1,030	5,214	286,77 „
25.—26.	4600 „	1,030	6,31	290,26 „
26.—27.	5900 „	1,029	5,45	312,55 „
27.—28.	5400 „	1,030	6,19	334,46 „

In diesem Versuche wurde am Versuchstage relativ geringe Menge Traubenzucker ausgeschieden, aber irgend eine sichere oder in Betracht kommende Abnahme der Zuckerausscheidung unter dem Einflusse der Arabinosedarreichung konnte nicht nachgewiesen

werden. In diesem Versuche rief die Darreichung der Arabinose heftige Diarrhöen vor.

Versuch III. Ein 15jähriges Mädchen B. leidet an schwerem, mit Diaceturie einhergehenden Diabetes.

Es werden entleert:

Datum	Menge ccm	Dichte	Zucker %	Gesammtmenge	Gesammtstickstoff[1]
24.—25. II. 99	5150	1,033	7,19	370,28 gr	24,84 gr
25.—26. „ „	3250	1,033	4,43	144,07 „	12,03 „
26.—27. „ „	4250	1,034	7,66	325,97 „	16,91 „
27.—28. „ „	5850	1,034	7,45	365,13 „	20,48 „

Am 28. Februar um 8 Uhr früh wurde ihr bei völlig gleichbleibender Nahrung 50 gr Arabinose verabfolgt. Es wird bemerkt, dass der vom 27.—28. entleerte Harn die Probe von Tollens nicht gab. An diesem Tage wurden ausgeschieden:

	Menge	Dichte	optische Drehung	Titration	Der Harn gibt
I. 8—2 p. m.	1450 ccm	1,038	4,625°	10 ccm Fehling'scher Lösung erfordern 0,71 ccm Harn.	intensiv die Probe von Tollens.

Es wurden unter Zugrundelegung unserer Gleichungen mit dieser Portion Harns entleert: Arabinose 2,16 % = 31,32 gr, Glukose 7,53 % = 65,55 gr.

	Menge	Dichte	optische Drehung	Titration	Der Harn gibt
II. 2—8 p. m.	1700 ccm	1,035	4,550°	10 ccm Fehling'scher Lösung erfordern 0,61 ccm Harn.	einen ganz schwachen Pentosestreifen.

Unter Zugrundelegung unserer Gleichungen wurden mit dieser Portion entleert: Arabinose 0,57 % = 9,69 gr, Glukose 7,53 % = 128,01 gr.

	Menge	Dichte	optische Drehung	Titration	Der Harn gibt
III. 8 p. m.— 2 a. m. 1. III.	3100 ccm	1,031	3,500°	10 ccm Fehling'scher Lösung erfordern 0,75 ccm Harn.	die Pentosereaction nicht.

Wenn wir in diesem Versuche (III 8 p. m. – 2 a. m.) die Menge der ausgeschiedenen Kohlehydrate bestimmen, so erhalten wir für die polarimetrische und titrimetrische Untersuchung vollständig übereinstimmende Werthe und zwar 6,666 % Glukose = 206,44 gr.

Bei Zugrundelegung unserer Gleichungen ergibt sich, dass in der That keine Arabinose ausgeschieden wurde, denn wir finden für Arabinose den Werth $\frac{0,0001}{85,91}$, also = ø.

	Menge	Dichte	Drehung	Zucker in %	Gesammt	Der Harn gibt
IV. 2 a. m.— 8 a. m. 1. III.	1750 ccm	1,033	3,625°	6,9011	120,82 gr	keine Pentosereaction.

1) Nach Kjeldahl bestimmt Mittel aus je 2 Bestimmungen.

Die Untersuchung der Fäces ergab: 176 gr am 28. Februar 6 a. m. also vor dem Versuche entleert und 50 gr davon mit der 80fachen Menge Wasser ausgekocht, filtrirt, auf 200 ccm colirt, zeigten Trommer's, Nylander's und Tollens' Probe nicht, ebenso verhalten sich 101 gr, welche am 28. um $12^1/_4$ p. m. und 209 gr, welche um $12^3/_4$ am selben Tage entleert wurden. Dasselbe Verhalten zeigen 140 gr, welche am 1. März um 1 p. m. entleert wurden, auch in den nächstfolgenden Stühlen findet sich keine Arabinose. Die N-Ausfuhr im Harne, nach Kjehldahl bestimmt, betrug an diesem Tage 26,04 gr (Mittel aus 4 übereinstimmenden Bestimmungen). Es wurden entleert nach dem Versuche:

Datum	Menge ccm	Dichte	Zucker %	Zucker gesammt	Gesammtstickstoff
1.—2.	7140	1,033	7,19	503,00 gr	29,34 gr
2.—3.	5350	1,034	7,737	413,82 „	24,14 „
3.—4.	5500	1,033	6,81	343,91 „	20,19 „

Wenn wir das Resultat dieses Versuches resumiren, so wurde diesmal merkwürdiger Weise, obwohl die Darreichung von 50 gr Arabinose Diarrhöen hervorrief, keine Arabinose mit den Fäces ausgeschieden, dagegen mit dem Harne in den ersten 12 Stunden 41,01 gr und nur 8,99 gr verschwanden, also bloss 17,98 % verschwanden und 82,02 % wurden ausgeschieden.

An dem Versuchstage wurden 520,82 gr Glukose und 41,01 gr Arabinose ausgeschieden.

Die N-Ausfuhr betrug, wie schon erwähnt, 26,04 gr am Versuchstage, am nächsten Tage 29,34 gr. Bemerkenswerth scheint mir diese hohe Zahl für die N-Ausfuhr, welche sich am Arabinosetage und dem demselben folgenden Tage bemerkbar macht. Es ist hervorzuheben, dass in Wirklichkeit die N-Ausfuhr wohl noch mehr gesteigert war, da trotz heftiger Diarrhöen eine derartige Steigerung erfolgte. Das Mädchen bekam vom 24. Februar bis 3. März genau dieselbe Nahrung. Wenngleich gerade bei der Unzuverlässigkeit der Diabetiker in Bezug auf die Nahrungsaufnahme grössere Differenzen in der N-Ausfuhr nicht zu vermeiden sind, so sind doch die hohen Zahlen der N-Ausfuhr unter der Arabinosezufuhr bemerkenswerth, um so mehr, als wir ähnliche Beobachtungen auch bei der Xylose gemacht haben. In diesem Versuche sank bei der Arabinosezufuhr die Zuckermenge nicht.

Resumiren wir das Resultat der 3 Versuche mit Arabinose, so ergibt sich:

im Falle I wurden 48,98 %, darunter 11,9 % mit den Fäces
„ „ II „ 51,03 % „ 23,03 % „ „ „
„ „ III „ 82,02 % „ Ø „ „ „
ausgeschieden.

Ich bemerke, dass alle diese Versuche in allen 3 Fällen mit der gleichen Sorgfalt ausgeführt wurden und kann das differente Resultat demnach nicht durch die Ausführung und nicht durch die verwandten Methoden bedingt sein. Sondern ich glaube, dass, je vorgeschrittener der Fall von Diabetes ist, desto geringere Mengen von Arabinose verschwinden.

Es zeigte sich nämlich nach dem Verlaufe, dass Fall I der leichteste, Fall II ein schwerer und Fall III ein sehr schwerer rapid verlaufender Fall von Diabetes war.

Was die Frage betrifft, ob die Arabinose berufen sein dürfte, bei der Ernährung der Diabetiker eine Rolle zu spielen, so kann man dieselbe auf Grund der vorliegenden Beobachtungen verneinen.

Ein Kohlehydrat, welches in Mengen von 48—82 % vom Diabetiker wieder ausgeschieden wird, welches, wie es scheint, einen vermehrten Zerfall des Organeiweisses hervorruft (s. wenigstens Versuch III), das auch nicht frei von Nebenwirkungen (Diarrhöen) ist, kann als ein als Ersatz für die Glukose dienendes Kohlehydrat für den Diabetiker nicht empfohlen werden.

Es möge schliesslich — allerdings nebensächlich — noch hervorgehoben werden, dass der hohe Preis der Arabinose ihrer Einführung, falls ich sie für die Ernährung des Diabetikers empfehlen könnte, hindernd im Wege stände.

B. Xylose.

Dieselben Erwägungen, wie bei der Bestimmung der Arabinose neben Glukose ergeben auch die Formeln für die Bestimmung der Xylose neben der Glukose.

Versuch I. Der Kranke bekommt am 28. October 1898 8 Uhr früh 28,5 gr Xylose. In der Zeit vom 27 bis 28. October entleerte er 5400 ccm Harn von 1,030 Dichte, der Procentgehalt an Zucker betrug 6,19 gr, die Gesammtmenge 334,56 gr.

Mit der ersten Portion Harn nach Darreichung der Xylose von 8—2 Uhr am 28. October wurden 1200 ccm entleert von 1,030 Dichte. Die optische Drehung derselben betrug im Decimeterrohr 3,331 °, sie entspricht einem Gehalt von 6,34 % Traubenzucker. 10 ccm Fehlinger Lösung wurden von 0,79 ccm Harn reducirt, was für Traubenzucker berechnet 6,33 % ergibt. Diese Portion zeigte einen schwachen Pentosestreifen.

Es wurden also durch die Polarisation bestimmt 76,08 gr, durch Titration bestimmt 75,96 gr Glukose entleert. Schon die fast völlige Uebereinstimmung dieser Werthe zeigt, dass quantitativ nachweisbare Mengen Xylose durch den Harn nicht entleert werden.

Wenn wir zur Bestimmung der Xylose und Glukose unsere aus den oben gegebenen Deductionen (siehe S. 613) sich ergebenden Gleichungen:

$$\text{Xylose } (y) = \frac{R \cdot 0{,}525 - 200\ A}{80{,}47}$$

$$\text{Glukose } (x) = \frac{A - 0{,}181\ y}{0{,}525}$$

verwenden, wobei ich bemerke, dass ich $[\alpha]_D$ für Xylose $= + 18{,}1°$ setze, welcher Werth sich rechnungsgemäss als richtig erwies, wobei ferner R die Menge der Fehling'schen Lösung bedeutet, welche 100 ccm dieses Harns brauchen und A die beobachtete Drehung im Decimeterrohr, so erhalten wir in der That negative Werthe für Xylose und zwar — 0,02, was der Fehlergrenze unserer Bestimmungen entspricht.[1])

Die Portion II von 2—8 p. m. am 28. October entleert, zeigte schwach die Pentosenreaction, nachweisbare Mengen Xylose wurden aber durch den Harn nicht entleert, was sich aus Folgendem ergibt.

Die Menge der II. Portion betrug 2000 ccm, die Dichte 1,030. Die Drehung im Decimeterrohr betrug + 3,375°, daraus ergibt sich der Procentgehalt an Glukose mit 6,428 = 128,56 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung verbrauchten 0,78 ccm Harn. Daraus ergibt sich ein Procentgehalt von 6,412 gr und die Gesammtmenge auf Traubenzucker berechnet betrug 128,42 gr. Wenden wir auf den bestimmten Drehungswerth und Reductionswerth unsere Gleichungen an, so erhalten wir in der That für y also die Xylose negative Werthe und zwar — 0,024. In Portion III 8 p. m. — 2 a. m. 29. October werden 1800 ccm Harn entleert, Dichte 1,030; derselbe zeigt keine Pentosenreaction, der Procentgehalt an Traubenzucker polarimetrisch bestimmt beträgt 6,47, Gesammtmenge 117,46 gr. Dasselbe Verhalten zeigt die IV. Portion, Menge 1020, Dichte 1,025, Zucker 8,45 %, Menge 55,59. Es ergibt sich aus diesem Versuche, dass nach Darreichung von 28,5 gr Xylose nachweisbare Mengen dieses Körpers durch den Harn nicht ausgeschieden wurden.

Wie verhalten sich nun die Fäces?

Die vor der Darreichung der Xylose entleerten Fäces (570 gr) zeigten in bekannter Weise behandelt die Trommer'sche, Nylander'sche und Tollens'sche Reaction nicht. Sie enthielten also weder

1) Siehe S. 614.

Glukose noch Pentose. Merkwürdiger Weise verhielten sich aber genau so auch die nach dem Versuche entleerten Fäces.

Wegen der Wichtigkeit dieser Thatsache führe ich die Beobachtungen hier einzeln auf

325 gr Stuhl am 28. October um 12¼ p. m. entleert, zeigen die oben angeführten Reactionen nicht

322 gr „ „ 29. „ „ 1¼ „ „ „
515 gr „ „ 30. „ „ 2 „ „ „
250 gr „ „ 31. „ „ 9½ „ „ „

Es ergibt sich daraus, dass auch die Fäces in diesen Fällen absolut keine Xylose enthielten.

Die Gesammtausscheidung an Traubenzucker betrug am 28. bis 29. October (Versuchstage) 376,69 gr, der Procentgehalt 6,17, Harnmenge 6020, Dichte 1,029. Am folgenden Tage (29.—30. October) war die Menge 7300, Dichte 1,029, Zuckermenge 450,06 gr.

In den folgenden Tagen wurde Nachstehendes beobachtet:

Datum	Menge	Dichte	Procent	absolut
30.—31.	4800	1,031	6,04	289,9 gr
31.—1.	5000	1,030	5,6	280,0 gr
1.—2.	5300	1,030	5,25	278,20 gr

Es wurden also in diesem Versuche quantitativ nachweisbare Xylosemengen nicht ausgeschieden, aber sowohl am Xylosetag als auch dem ihm folgenden Tage war die Harnmenge sehr beträchtlich vermehrt und an beiden Tagen die Zuckerausscheidung grösser als an dem Tage vor und an den Tagen nach dem Xyloseversuch.

Versuch II. Einer 14 Jahre alten, an Diabetes leidenden Patientin wurde am 30. Januar 1899 um 8 Uhr früh 30 gr Xylose gereicht.

In den dem Versuche vorangehenden Tagen schied dieselbe aus:

Datum	Harnmenge	Dichte	Zucker in %	Zucker (gesammt)	Gesammtstickstoff
25.—26.	3800	1,032	7,04	267,52	11,85 gr
26.—27.	4000	1,033	7,26	300,40	13,44 gr
27.—28.	3800	1,032	7,04	271,43	10,64 gr
28.—29.	3450	1,036	8,14	278,83	14,19 gr
29.—30.	4250	1,033	7,29	309,61	10,57 gr

Ich bemerke, dass der Zucker durch Polarisation quantitativ bestimmt wurde, dass aber nebenbei auch die Titrationsmethode verwendet wurde und das gleiche Resultat ergab. Während der ganzen Versuchszeit erhielt die Kranke die gleiche Nahrung. Hinzuzufügen ist noch, dass der Harn Aceton und Acetessigsäure enthielt, jedoch frei war von Eiweiss.

Am Tage des Versuchs wurde der Harn portionsweise aufgefangen, also vom 30. Januar 1899 8 Uhr bis 31. Januar 1899 8 Uhr früh, der am vorhergehenden Tage (29.—30. Januar) entleerte Harn zeigte keine Pentosenreaction. Am Versuchstage wurden entleert:

Portion	Zeit	Dichte	Menge	Optische Drehung	Polarimetrische Bestimmung		Titrimetrische Bestimmung			Gesammt-N = 24,76 gr
					%	gesammt	10 ccm Fehling'sche Lösung verbrauchen	%	gesammt	
I	8–12 30. I.	1,800	1030	+3,8°	7,24	130,32 *	0,69 ccm Harn	7,25	130,50 *	
II	12–4 „ „	1,150	1032	+3,625°	6,9	79,35 *	0,72 „ „	6,94	79,81 *	
III	4–8 „ „	1,750	1032	+3,9875°	7,60	133,0	0,66 „ „	7,58	132,65	
IV	8–12 31. I.	1,000	1034	+4,175°	7,95	79,52	—	—	—	
V	12–4 „ „	0,700	1040	+4,375°	8,33	58,33	—	—	—	
VI	4–8 „ „	0,151	1040	+4,3°	8,19	12,37	—	—	—	

* Auf Traubenzucker berechnet.

Dazu ist zu bemerken, dass in dieser Periode die N-Ausfuhr durch den Harn enorm gestiegen ist, sie betrug 24,76 gr (übereinstimmendes Resultat mehrerer Bestimmungen).

Die Tollens'sche Pentosenreaction ergab nur Portion I und II. Die folgenden Harnportionen dieses Tages zeigte die Pentosereaction nicht. Vergleicht man die Werthe, welche durch Polarisation und Titration in Portion I und II erhalten wurden, so ergibt sich schon daraus, dass nur geringe Mengen eines anderen Kohlehydrates als Glukose also Xylose ausgeschieden wurden. Setzen wir in unsere auf Seite 621 angeführten Gleichungen die entsprechenden oben angeführten Werthe ein, so erhalten wir: es wurde mit Portion I an Xylose ausgeschieden 0,011 % = im Ganzen 0,2 gr und 7,22 = 129,90 gr Glukose. Mit Portion II wurde ausgeschieden 0,06 % = 0,69 gr Xylose im Ganzen und 6,88 % = 79,17 gr Glukose.

Für Portion III, dem bereits sicher xylosefreien Harn, erhalten wir 7,6 % = 133,00 gr Gesammtmenge Glukose polarimetrisch bestimmt
7,58 % = 132,65 gr „ „ titrimetrisch „
berechnen wir für diese Portion (III) nach den aufgestellten Gleichungen die Menge der Xylose, dann erhalten wir den Werth — 0,024 % für Xylose, d. h. es war keine Xylose vorhanden.

Es wurden demnach nach Darreichung von 30 gr Xylose mit dem Harne und zwar in den ersten acht Stunden nach Darreichung der Xylose 0,89 gr Xylose ausgeschieden, dagegen war die Glukoseausscheidung in dieser Periode bedeutend grösser, sie betrug 492,76 gr[1])

1) Von Portion III—VI wurden dieser Zahl die polarimetrischen Werthe zu Grunde gelegt.

und auch die N-Ausfuhr stieg bei gleichbleibender Nahrung enorm. Desgleichen war auch die Harnmenge 6551 ccm am Versuchstage (30.—31. Januar 1899) die höchste in der ganzen Beobachtungsreihe.

In den Fäces wurde weder vor noch nach dem Versuche Xylose gefunden.

Ich lasse noch die Details dieser die Fäces betreffenden Versuche folgen. 71 gr vor dem Versuche entleert zeigten keine der bekannten Zuckerproben (Trommer, Nylander, Tollens) genau ebenso verhielten sich 95 gr am 30. Januar um 12,45 und 125 gr. am gleichen Tage um $1^1/_4$ p. p., 78 gr um 4 p. m desselben Tages und 358 gr am 31. Januar um $6^1/_4$ Uhr früh entleerten Fäces.

Die Zucker- und Stickstoffausscheidung in den dem Versuche folgenden Tagen zeigte folgende Werthe:

Datum	Menge	Dichte	Zucker in %	Gesammt	Gesammtstickstoff
31.—1.	4574	1,035	6,88	315,69 gr	19.98
1.—2.	3200	1,032	6,46	223 gr	15.55
2.—3.	4200	1,033	7,6	319,2 gr	15,99
3.—4.	3000	1,034	7,52	225,6 gr	9,99
4.—5.	4750	1,033	7,07	235,83 gr	14.098
5.—6.	3550	1,031	6,84	231,94 gr	—
6.—7.	2350	1,033	7,04	159,44 gr	—

Es wurden demnach mit dem Harne (und zwar in den ersten 8 Stunden des Versuchs) 0,89 gr Xylose ausgeschieden und 29,11 gr verschwanden, d. h. 2,97 % Xylose wurden ausgeschieden und 97,03 % verschwanden. Allerdings darf nicht verschwiegen werden, dass die erhaltenen positiven Werthe für die Xylose schon an der Fehlergrenze (+ 0,020) bewegen, wie sich aus früheren Deductionen (siehe S. 621) ergibt. Die Ausscheidung der Glukose, des Stickstoffes, der Harnmenge stieg dabei ganz enorm, wie ich bereits hervorgehoben habe.

Versuch III. Ein Diabetiker, 30 Jahre alter Mann, dessen Harn Aceton enthält, scheidet aus:

Datum Febr. 1899	Harnmenge	Dichte	Zucker in %	Zucker absolut	Gesammtstickstoff
8.—9.	6500	1,032	7,21	468,91	21,11 gr
9.—10.	6700	1,031	6,83	457,81	23,64 gr
10.—11.	6800	1,032	7,00	476,0	24,19 gr
11.—12.	6700	1,032	7,19	481,73	30,22 gr

Am 12. Februar 1899 um 8 Uhr früh wird ihm in Thee gelöst 30 gr Xylose verabfolgt und der Harn der folgenden 24 Stunden in 6 stündigen Portionen gesammelt.

	Zeit	Menge	Dichte	Optische Drehung	Polarimetrische Bestimmung		Titrimetrische Bestimmung		
					%	absolut	100 ccm Fehling'scher Lösung brauchen	%	absolut
I	8 a. m.—2 p. m. 12. II. 1899	3650	1,030	+ 3,3125°	6,309	230,278 ccm	0,8 ccm Harn	6,24	227,76
II	2 p. m.—8 p. m. 12. II. 1899	3350	1,029	+ 3,3375°	6,357	212,959 „	0,79 „ „	6,32	210,82
III	8 p. m.—8 p. m. 13. II. 1899	2900	1,028	+ 3,3125°	6,309	183,961 „	—	—	—
IV	2 a. m.—8 a. m. 13. II. 1899	1850	1,034	+ 3,8375°	7,309	137,216 „	—	—	—

Die Gesammtmenge des Harns, welche an diesem Tage ausgeschieden wurde, betrug: 1.1750 ccm, die Zuckermenge (titrimetrische Bestimmung) 763,414 gr und die Gesammtstickstoffausscheidung 35,861 gr (Mittel aus mehreren Bestimmungen).

Wenden wir unsere Gleichungen an, so ergibt sich, dass mit Portion I — 0,077 Xylose, also keine Xylose ausgeschieden wurde, womit auch im Einklange steht, dass in dieser Portion ein ungemein schwacher Pentosestreifen auftrat. während der Harn vom vorhergehenden Tage absolut keinen solchen Streifen zeigte; desgleichen gab Portion II (die Probe wurde 3 Mal wiederholt) absolut keine Pentosenreaction und die Rechnung ergab — 0,036 gr Xylose in 100 ccm Harn, was ja noch fast in unseren Fehlergrenzen liegt. Es wurden demnach in diesem Falle quantitativ nachweisbare Mengen von Xylose nicht ausgeschieden und betrug nach dem so schwachen Ausfall der Probe in Portion I der Gehalt dieser Portion an Xylose, welcher der Beobachtung entging, sicher unter 0,03 %; also auf die Gesammtmenge berechnet, könnten höchstens 1,09 gr der Beobachtung entgangen sein, demnach 3,63 % und über 96,0 % sind sicher verschwunden.

Es erhebt sich nun die Frage, ist vielleicht Xylose mit den Fäces ausgeschieden worden? Nun 125 gr am 11. Februar 1899 um 3 Uhr p. m. entleert, in gewöhnlicher Weise verarbeitet zeigten keine der bekannten Zuckerreactionen, auch Tollens' Probe trat nicht auf. Ebenso verhielten sich 33 gr, die am 12. Februar 9 a. m., 19 gr, die am 13. Februar 11 ½ a. m. und 184 gr, die am 14. Februar um 4 a. m. entleert wurden. Ebenso also wie in den zwei vorangehenden Versuchen wurden auch hier nachweisbare Mengen von Xylose durch die Fäces nicht ausgeschieden.

In den folgenden Tagen nach dem Versuche gestaltete sich die Zucker- und Stickstoffausscheidung in folgender Weise:

Datum	Menge	Dichte	Zucker %	Gesammt	Gesammtstickstoff
13.—14.	10650	1,030	7,071	754,02	38,92
14.–15.	10500	1,031	7,607	798,735	36,01
15.—16.	10000	1,030	6,214	621,40	39,5
16.—17.	10900	1,030	6,82	743,38	45,40
17.—18.	7750	1,030	5,952	460,79	23,06

Wenn wir das Resultat dieser Versuche resumiren, so ergibt sich: Xylose dem Diabetiker in Dosen von 28,8 bis 30 gr gereicht, tritt nur in Spuren im Harn auf.

Im Versuche I und III wurden keine nachweisbaren Mengen Xylose ausgeschieden, im Versuche II 2,97 %. Bei diesem Verhalten könnte man bei oberflächlicher Betrachtung glauben, dass die Xylose vielleicht einen Werth haben könnte als Nährmittel für den Diabetiker.

Doch dem ist gewiss nicht so, sondern gerade das Gegentheil erweist sich als richtig.

Wenngleich auch beim Diabetiker wie bei anderen Kranken 1. die Xylose nicht mit den Fäces ausgeschieden wird, wenn sie ferner keine Diarrhoen wie die Arabinose (siehe S. 620) und die Rhamnose (siehe S. 632) hervorruft, so führt 1. sie zu einer sehr bedeutenden Steigerung der Diurese und 2. zu einer, wie wenigstens Versuch II und III ergibt, ganz enormen, anscheinend tagelang anhaltenden Steigerung des Eiweisszerfalles, wie sie meines Wissens in analoger Weise nur der Phosphor in toxischen Dosen hervorruft, so dass sich gerade diese Pentose als ganz unbrauchbar für diätetische Curen beim Diabetes erweist und ihre Verwendung als Ersatzmittel für andere Kohlehydrate absolut nicht statthaft ist. Schon bei Besprechung der Arabinose sind wir auf ein solches Verhalten gestossen ähnlich verhält sich auch, wie wir sehen werden, die Rhamnose.

C. Rhamnose.

Versuch I. Dieselben Erwägungen, wie bei der Bestimmung der Arabinose oder Xylose neben Glukose ergeben auch die Formeln für die Bestimmung der Rhamnose neben der Glukose. $[\alpha]_D$ habe ich für die Rhamnose als $+8{,}4$ angenommen, weil rechnungsgemäss dieser Werth sich als der richtige erwies, d. h. wenn man annimmt, dass man eine Lösung hätte, welche in 100 ccm je 1 gr Glukose und Rhamnose enthält und die entsprechenden Werthe in die unten anzuführenden Gleichungen einstellt, erhält man in der That die Werthe für Rhamnose und Glukose gleich 1.

Diese Gleichungen sind:

1) S. R. v. Jaksch, Zeitschrift für Heilkunde **10**. 1899.

$$\text{Rhamnose (y)} = \frac{R \cdot 0{,}525 - 200\ A}{83{,}39}$$

$$\text{Glukose} \quad (x) = \frac{A - 0{,}084\ y}{0{,}525}$$

Ich habe nun einer Diabetikerin, welche am 21. März 1897 von 8 Uhr früh bis 21. März 8 Uhr Abends mit 700 ccm bei 1,036 Dichte des Harns an Traubenzucker ausschied:

1. Mit Titration bestimmt 5,44 % = 38,08 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,91 ccm Harn
„ Polarisation „ 5,45 % = 38,15 gr, Drehung + 2,862 °,

um 8 Uhr Abends 50 gr Rhamnose verabfolgt. Die Frau schied darauf aus: 21.—22. März 8 Uhr Abends bis 3 Uhr früh 250 ccm Harn, Dichte 1,038.

2. Die Titration ergab: 3,84 % = 9,7 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 1,3 ccm Harn,
„ Polarisation „ 2,535 % = 6,24 gr, Drehung + 1,331 °.

22. März 3 Uhr früh bis 8 Uhr früh: 450 Harn, Dichte 1,018.

3. Die Titration ergab: 0,55 % = 2,48 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 9 ccm Harn,
„ Polarisation „ 0,19 % = 0,86 gr, Drehung + 0,062 °.

22. März 8 Uhr früh bis 1 ¼ p. m. 22. März: 400 ccm Harn. Dichte 1,030.

4. Die Titration ergab: 5,63 % = 22,52 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,89 ccm Harn,
„ Polarisation „ 5,190 % = 20,76 gr, Drehung + 2,725 °.

22. März 1 ¼ p. m. bis 4 Uhr p. m.: 350 ccm Harn, 1,038 Dichte.

5. Die Titration ergab: 7,575 % = 26,51 gr, 10 ccm Fehling,scher Lösung brauchten 0,66 ccm Harn,
„ Polarisation „ 7,502 % = 26,26 gr, Drehung + 3,9375 °.

22. März 4 p. m. bis 8 Uhr früh 23. März: 300 ccm Harn, Dichte 1,039.

6. Die Titration ergab: 5,476 % = 16,128 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,93 ccm Harn,
„ Polarisation „ 5,369 % = 16,107 gr, Drehung + 2,818 °.

23. März 8 Uhr früh bis 8 Uhr Abends: 300 ccm Harn, Dichte 1,037.

7. Die Titration ergab: 2,941 % = 8,823 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 1,7 ccm Harn,
„ Polarisation „ 2,929 % = 8,787 gr, Drehung + 1,537 °.

Setzt man in 1. (siehe oben) die Werthe für x ein, so erhält man y = 0,054 gr. Da der Harn keine Rhamnose enthielt, so

ist + 0,05 die Fehlergrenze der Bestimmungen und sind dieselben erst in der 2. Decimale unrichtig.

Setzt man in 2.—6. die Werthe für x und y ein, also den Portionen Harn, welche nach Darreichung von 50 gr Rhamnose entleert wurde, so ergibt sich:

	für Rhamnose:	für Glukose:
in 2.	1,65 % = 4,13 gr	2,27 % = 4,66 gr
in 3.	0,55 % = 2,47 gr	0,03 % = 0,14 gr
in 4.	0,538 % = 2,15 gr	5,10 % = 20,40 gr
in 5.	0,095 % = 0,32 gr	7,48 % = 26,18 gr
in 6.	0,012 % = ø	5,37 % = 16,11 gr
in 7.	0,017 % = ø	2,93 % = 8,79 gr

Es wurden durch den Harn ausgeschieden: 9,07
„ die Fäces „ 3,76
im Ganzen 13,83 = 27,66 %.

Es verschwanden 77,34 %.

Die Darreichung rief Diarrhöen hervor. Ich bemerke, dass die Fäces in der gewöhnlichen Weise verarbeitet wurden. Vor dem Versuche, d. h. an den den Versuchen vorangehenden Tagen entleerte die Frau:

Harnmenge	Dichte	Traubenzucker
900	1,013	3,4 % = 30,6 gr
1000	1,012	2,9 % = 29,0 gr
700	1,027	2,7 % = 18,9 gr
750	1,042	6,93 % = 51,17 gr

Während des Versuches, d. h. während der Ausscheidung der Rhamnose wurden in 20 Stunden mit 1450 ccm 9,07 gr Rhamnose und 51,38 gr Glukose ausgeschieden. In den nächstfolgenden 28 Stunden 600 ccm Harn mit einem Glukosegehalt von 24,90 gr.

Nach dem Versuche (24 stündige Periode):

Harnmenge	Dichte	Traubenzucker
1100	1,039	1,25 % = 13,75 gr
1550	1,033	1,63 % = 25,37 gr
1650	1,028	1,44 % = 11,52 gr
1450	1,035	4,12 % = 12,69 gr
2000	1,032	4,14 % = 82,84 gr
1150	1,036	4,92 % = 46,67 gr
1300	1,034	3,57 % = 46,41 gr
1300	1,035	3,69 % = 47,97 gr

Die Ausscheidung der Rhamnose dauerte 20 Stunden, falls wir 5., in welcher Beobachtung erst in der 2. Decimale ein allerdings hoher Werth für Rhamnose erhalten wurde, hinzunehmen. Die Zucker- (Traubenzucker) Ausscheiduug zeigt während des Versuches

eine Erhöhung, und auch die Harnmenge war relativ recht beträchtlich vermehrt. Der Fall von Diabetes characterisirte sich als ein leichter.

Versuch II. In einem weiteren Versuche einen schweren Diabetiker betreffend wurde in vollkommen analoger Weise vorgegangen. Derselbe entleerte vom 28. März 1897 früh bis 28. März abends: 3950 ccm Harn von 1,034 Dichte.

Die Zuckermenge durch Titration bestimmt betrug: 6,849 % = 270,53 gr, durch Polarisation bestimmt: 6,821 % = 269,43 gr, 0,73 ccm Harn reducirt 10 ccm Fehling'scher Lösung, die optische Drehung betrug 3,581 °.

Bei Anwendung unserer Gleichungen erhielten wir: Als Werth für Rhamnose 0,035 gr, ein Werth, der noch in den Fehlergrenzen liegt.

Dem Kranken werden am 28. März Abends 50 gr Rhamnose gereicht. Er scheidet vom 28. März abends bis 29. März 8 Uhr früh aus: Harnmenge 3250, Dichte 1,034, Zuckermenge durch Titration bestimmt 6,493 % = 210,92 gr, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten zur Reduction 0,77 ccm Harn, Zuckermenge durch Polarisation bestimmt 6,178 % = 200,79 gr, Drehung + 3,243 °.

Wir erhalten bei Anwendung unserer Gleichungen:

für Rhamnose:	für Glukose:
0,399 % = 12,99 gr,	6,1132 % = 198,68 gr.

Vom 20. März 8 Uhr früh bis 29. März 8 Uhr Abends werden entleert: Harnmenge 3500, Dichte 1,036. Zuckermenge durch Titration bestimmt 6,757 % = 236,50 gr, 10 ccm Fehling'sche Lösung brauchen zur Reduction 0,74 ccm Harn, Zuckermenge durch Polarisation bestimmt 6,788 % = 237,58 gr, Drehung 3,569 °.

Wir erhalten bei Anwendung unserer Gleichungen für Rhamnose 0,052, also einen negativen Werth.

Vom 29. März 8 Uhr Abends bis 30. März 8 Uhr früh werden entleert: Harnmenge 3100, Dichte 1,033, Zuckermenge durch Titration bestimmt 6,024 % = 186,74 gr. 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchen zur Reduction 0.83 ccm Harn, Zuckermenge durch Polarisation bestimmt 6,00 % = 186,00 gr, Drehung 3,150 °.

Wir erhalten für Rhamnose + 0,03, ein Werth, der noch in den Fehlergrenzen liegt.

Der Kranke schied also durch den Harn aus: 12,99 gr Rhamnose, durch die Fäces 3,63 gr, in Summe also 16,62 gr. Da 50 gr verabreicht wurden, verschwanden 33,38 gr = 66,76 %, ausgeschieden wurden 33,24 %. Während des Versuches schied er 435,10 gr Traubenzucker und 12,99 Rhamnose bei gleichbleibender Nahrung aus.

In zwölf dem Versuche vorangehenden Stunden wurden 270,53 gr,

in zwölf dem Versuche nachfolgenden Stunden 186,74 gr Traubenzucker entleert, wobei ich die durch Titration erhaltenen Werthe, welche ja mit den polarimetrischen fast identisch sind, in Rechnung gestellt habe.

Auch in diesem Versuche wurden während der Rhamnoseeinfuhr etwas höhere Harnmengen entleert, der Gehalt des Harns an Traubenzucker sank nicht, die Darreichung der Rhamnose rief Uebligkeit und Kollern im Leibe hervor.

Versuch III. Am Tage vor dem Rhamnoseversuche entleerte der Kranke:

Datum	Menge	Dichte	Zucker %	Zucker absolut	Gesammtstickstoff
8.–9. XI. 98	4850	1,030	5,64	273,54	27,16

Am 9. November wurden dem Kranken um 8 Uhr Morgens 50 gr Rhamnose bei sonst völlig gleichbleibender Kost verabreicht. Er entleerte in der Zeit von 8 Uhr bis 2 Uhr p. m.

I. Portion 1350 ccm Harn von 1,032 Dichte, der Harn enthielt etwas Acetessigsäure. Die Rechtsdrehung in dieser Portion betrug 3,425°, was auf Traubenzucker berechnet 6,522 % = 88,05 Traubenzucker entspricht, 10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten zur Reduction 0,79 ccm Harn, es entspricht dies einem Gehalt von 6,329 % = 85,44 gr Zucker.

Unter Zugrundelegung unserer Gleichungen ergibt sich, dass — 0,25 % Rhamnose und 6,56 % Glukose ausgeschieden wurden, also 88,56 gr Glukose. Ich bemerke, dass sowohl die Werthe für die Titration als für die Polarisation wiederholt geprüft wurden und sich stets dasselbe Resultat ergab. Es folgt daraus, dass nachweisbare Mengen Rhamnose in der I. Portion nicht vorhanden waren. Mit der II. Portion (2 Uhr p. m. bis 8 Uhr p. m.) wurden 1000 ccm Harn entleert, die Dichte betrug 1,033. Die Rechtsdrehung betrug 3,725°, also auf Traubenzucker berechnet 7,095 % = 70,95 gr. 10 ccm Fehling'scher Lösung reducirten 0,68 ccm Harn entsprechend auf Traubenzucker berechnet 7,35 gr.

Bei Verwendung unserer Gleichungen erhielten wir:

Der Gehalt an Rhamnose betrug 0,32 % = 3,2 gr
„ „ „ Glukose „ 7,04 % = 70,4 gr.

Bemerkung: Dass diese Deductionen richtig sind ergibt sich auch aus folgender Erwägung. Die Rechtsdrehung von 0,32 gr Rhamnose ist (bei Zugrundelegung von $[\alpha]_D = +8{,}4$) $= +0{,}02688°$. Wenn wir diesen Werth für Traubenzucker berechnen d. h. annehmen es wäre Glukose und keine Rhamnose vorhanden gewesen, so entspricht er 0,05142. Addiren wir diesen Werth zu dem durch die Rechnung erhaltenen Werth

für Glukose 7,0433 so erhalten wir 7,09472 also den gleichen Werth, den die Beobachtung durch Polarisation ergeben hat, bei der Annahme, dass nur Glukose vorhanden ist.

Mit der 3. Portion wurden entleert:

1250 ccm Harn. Dichte 1.032. Rechtsdrehung 3,2125° = 6,119% = 76,48 gr.

10 ccm Fehling'scher Lösung brauchten 0,82 ccm Harn = 6,097% = 76,21 gr.

Wenden wir für diese Zahlen unsere Gleichungen an, so erhalten wir für Rhamnose — 0,027, also einen Werth, welcher bereits in den Fehlergrenzen liegt, für die Glukose 6,1233, falls wir den Werth für die Rhamnose berücksichtigen, sonst 6,119 gr.

Es wurde also mit Portion 3 keine Rhamnose mehr ausgeschieden. Es dauerte demnach die Ausscheidung der Rhamnose in diesem Versuche bloss 8 Stunden.

Mit der 4. Portion wurden 800 ccm Harn von 1,031 Dichte ausgeschieden. Rechtsdrehung 3,2875°, entspricht 6,26% = 50,08. Die Titration ergab: 10 ccm Fehling brauchen 0,8 ccm Harn = 6,25% = 50,00 gr.

In der Zeit vom 9.—10. (Versuchstag) wurden demnach ausgeschieden:

285,08 gr Traubenzucker und 3,2 gr Rhamnose, die Gesammtstickstoffausscheidung betrug 27,35 gr (Mittel aus 2 Bestimmungen).

An den folgenden Tagen wurden entleert:

	Menge	Dichte	Zucker %	Zucker absolut	N-Gehalt
10.—11.	4400	1,031	5,78	254,3	25,49
11.—12.	3900	1,030	5,14	190,46	25,55
12.—13.	6000	1,029	5,0	300,0	28,72

Die Untersuchung der Fäces ergab:

296 gr am 9. November vor dem Versuche entleert zeigten die Trommer und Nylander'sche Probe nicht.

357 gr am 9. November um 10 a. m. entleert zeigten die genannten Proben und enthielten: 4,14 gr Rhamnose.

379 gr am 9. November um 1 p. m. entleert zeigten die genannten Proben und enthielten: 11,59 gr Rhamnose.

120 gr am 9. November um 3 p. m. entleert zeigten die genannten Proben und enthielten: 5,71 gr Rhamnose.

242 gr am 10. Nov. um 12 m. entleert enthielten keine Rhamnose.

273 „ „ 11. „ „ 10 a. m. „ „ „ „

Es wurden also mit den Fäces 21,44 gr, mit dem Harn 3.2 gr

Rhamnose entleert von 50, also insgesammt 24,64 gr = 49,28 % wurden ausgeschieden und 50,72 % verschwanden im Organismus.

Die Gesammt-N-Ausscheidung vor der Rhamnosedarreichung betrug 27,16 gr, am Versuchstage 27,35.

An den folgenden Tagen sank sie unter dem Einfluss der Diarrhöen (siehe oben), und ist mit Rücksicht darauf wohl das Nichtabsinken der N-Ausfuhr am Versuchstage durch eine sehr beträchtliche Erhöhung der N-Ausfuhr durch die Fäces als paralysirt anzusehen. Von einem Absinken der Zuckermenge unter der Ramnosezufuhr kann keine Rede sein, ja auch die Diurese war, wenngleich unbedeutend, vermehrt.

Resumiren wir die Versuche mit der Rhamnose, so ergibt sich im Versuche

I	wurden	durch	den	Harn	9,07,	durch	die	Fäces	3,76, insges.	27,66 %
II	„	„	„	„	12,99	„	„	„	3,63 „	33,24 „
III	„	„	„	„	3,2	„	„	„	21,44 „	49,28 „

ausgeschieden.

Diese Zahlen zeigen eine ziemliche Inconstanz der Resultate, welche ich geneigt bin auf die verschiedene Schwere der Fälle zu beziehen.

Nehmen wir noch hinzu, dass eine irgendwie in Betracht kommende Abnahme der Glukose-Ausfuhr sich nicht constatiren lässt, dass auch die Rhamnoseeinfuhr die Diurese vermehrt und Diarrhöen hervorruft, dass weiter Versuch III, in welchem N-Bestimmungen im Harne gemacht wurden, sich sehr wohl dahin deuten lässt, dass auch die Rhamnose beim Diabetiker die N-Ausfuhr vermehrt, so muss ich zu dem Schlusse kommen, dass der Rhamnose auch kein Platz in der Therapie des Diabetes gebührt.

Wenn wir schliesslich unsere über die alimentäre Pentosurie der Diabetiker gemachten Erfahrungen zusammenfassen, so müssen wir sagen:

Die Pentosen führen beim Diabetiker zur vermehrten Diurese, sie führen Diarrhöen herbei, am intensivsten die Rhamnose, sie rufen, wie es scheint, eine wesentliche Steigerung der N-Ausfuhr hervor, in welcher Beziehung die Xylose nach dem Resultate der vorliegenden Versuche an der Spitze steht, und sind deshalb ganz und gar ungeeignet im Organismus des Diabetikers verwerthet zu werden.

Diese Versuche bekräftigen mein an einem anderen Orte über die Pentosen abgegebenes Urtheil [1]), dass dieselben für den kranken menschlichen Organismus ganz unbrauchbar sind.

Gleich der Hefezelle können auch die Zellen des diabetischen Organismus die Pentosen nicht verwerthen.

1) R. v. Jaksch, Zeitschrift für Heilkunde 26. 195, 1899.

XXII.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Pylorusstenose mit eingekeilten oder eingenarbten Kirschen- und Mispelsteinen.

Von

Dr. med. August Richter,

Specialarzt für Magen- und Darmkrankheiten in Münster i. Westfalen.

Ich beobachte seit dem 24. April 1898 einen Bahnarbeiter mit hochgradiger gutartiger Pylorusstenose, die im Laufe der Behandlung so interessante Erscheinungen bot, dass ich Veranlassung nehme, den Fall hier mitzutheilen. Aus der Anamnese ist hervorzuheben, dass der 31-jährige Patient im Jahre 1893 zum ersten Male Blutbrechen und Blutstühle gehabt hatte und sich im Frühjahr 1897 typische Krankheitserscheinungen einer Magenectasie einstellten, die sich im Herbst 1897 verschlimmerten. Seit dieser Zeit trat nämlich häufigeres Erbrechen saurer Massen, besonders des Abends ein. Unter dem Erbrochenen fanden sich Reste von Speisen, die einige Tage vorher genossen waren. Nachts wurde fast regelmässig eine grosse Menge saurer Flüssigkeit erbrochen. Schon die Inspection des Abdomens des Kranken liess mit Leichtigkeit die hochgradige Erweiterung des Magens, dessen grosse Curvatur 1 $^1/_2$ Handbreit unterhalb des Nabels sichtbar war, erkennen. Im Epigastrium rechts war eine leichte knötchenförmige Resistenz fühlbar. Die mikroskopisch-chemische Untersuchung des Mageninhaltes, der über 2 l betrug, ergab zu dem viel Sarcine und Hefepilze sowie Superacidität, so dass die Diagnose: Ectasie des Magens mit Magensaftfluss nach Pylorusstenose in Folge eines vernarbten Geschwüres gestellt werden konnte.

Therapeutisch kamen in erster Linie Ausspülungen in Betracht. Vom 24. April an wurde der Magen täglich einmal gespült und zwar nach einigen Sitzungen von dem Patienten selber. Die Spülungen wurden jedes Mal bis zur vollständigen Entfernung der angestauten Speisereste und zwar Abends spät, um ungestörte Nachtruhe zu gewinnen, gründlich ausgeführt, bis das letzte Spülwasser klar abfloss. Sie wurden bis zum 27. October 1898 fortgesetzt und trat während der ganzen Zeit kein Erbrechen ein. Am 27. October aber, etwa eine Stunde vor der ge-

wohnten Zeit der Ausspülung erbrach der Patient plötzlich eine grosse Menge frischen Blutes zugleich mit dem Mageninhalte. Trotz meines Verbots, die Waschungen sofort abzubrechen und die folgenden Tage nicht zu wiederholen, wenn das Spülwasser sich einmal blutig färben oder sogar sich Blutbrechen einstellen sollte, griff der Patient am folgenden Morgen, weil er die überaus heilsame Wirkung des Spülens während des halben Jahres schätzen gelernt hatte, dennoch zum Schlauch, um noch die Reste, die am Abend vorher nicht miterbrochen waren und ihn Nachts belästigt hatten, zu entfernen. Er führte jedoch den Schlauch nicht ganz 66 cm tief ein — so tief hatte ich ihm nämlich die Einführung erlaubt und als äusseres Zeichen eine Rille in den Schlauch einbrennen lassen —, sondern um ein Geringes weniger, um, wie er selbst angab, nicht mit der Spitze auf den Boden des Magens auf die dort vermeinte wunde Stelle zu kommen. Seine Voraussetzung, dass der Magen am Abend vorher durch das Brechen noch nicht völlig entleert worden sei, traf denn auch zu. Er konnte mit dem Spülwasser, das sich nach seiner Angabe nicht blutig färbte, noch Reste von tagsvorher genommenen Speisen entfernen und zu seinem grössten Erstaunen bemerkte er in dem ausfliessenden Spülwasser, das er täglich genau beobachtete, drei Kirschen- und vier Mispelsteine.[1]) Die folgenden Tage wiederholte er die Spülungen nicht, weil er bemerkte, dass sich regelmässiger Stuhl eingestellt hatte und der Pförtner wieder durchgängig geworden war. „Die haben mir die Passage versperrt", mit diesen Worten kam der Patient am 4. December 1898 — die ersten Wochen nach der Blutung war er bettlägerig und von seinem Kassenarzte behandelt worden — zu mir und war von der festen Ueberzeugung nicht abzubringen, dass ihm die Steine wirklich den Magenausgang verlegt hatten. Und als ich ihm vorhielt, es sei ihm doch vom Anfang der Behandlung an der Genuss eines jeden rohen Obstes strengstens verboten worden, betheuerte er fest und sicher, er habe im Sommer und Herbst 1898 keine Kirsche und Mispel wie überhaupt kein Obst angerührt und rechnete mir vor, dass die Steine zweifellos vom Juli resp. von Ende October 1897 stammen müssten, in welchem Jahre er viele Kirschensteine und einige Mispelsteine hinuntergeschluckt habe. Seit dieser Zeit datirte die Verschlimmerung seines Leidens und nach genauester Prüfung aller Umstände kann auch ich mich der Ueberzeugung nicht verschliessen, dass in der That die Steine zu der hochgradigen Verengerung des Pylorus und zu der Ectasie beigetragen haben. Ich begründe meine Meinung folgendermaassen: die leichte Resistenz, die im Epigastrium in der Pylorusgegend fühlbar war und die als perigastristische Schwarten oder als dicke Pylorusnarben gedeutet worden waren, ist nach der Blutung und Entfernung der Steine verschwunden und liegt jetzt nichts näher als der Gedanke, dass die Resistenz durch die Steine bedingt worden sei. Pylorusnarben allein können die fühlbare Härte nicht bedingt haben, denn sonst ist es nicht zu erklären, warum dieselben jetzt nicht mehr nachzuweisen sind, nachdem schon 12 Wochen die Erscheinungen

1) Die Mispelsteine waren ohne Weiteres als solche zu erkennen. Die Kirschensteine wurden nach dem Zerschlagen auch an dem Geschmack ihres Kernes recognoscirt.

eines offenen Geschwürs wieder verschwunden sind und die Vernarbung sich vollzogen haben muss. Perigastritische Schwarten sind auszuschliessen, weil solche auch nach der Blutung noch hätten vorhanden sein müssen. Vollends unerklärlich wäre ferner der Umstand, dass durch 186 gründliche Spülungen die Steine nicht heraufbefördert wurden, während die 187 ste Waschung die Steine durch den Schlauch herausbrachte. Wenn sie frei unten im Fundus oder in einer von Narben gebildeten Bucht gelegen hätten, so wären sie sicher schon eher im Spülwasser erschienen, zumal der Magen, wie erwähnt, immer gründlich gereinigt wurde. Endlich hat Patient die Ansicht, als wenn die Obstipation nicht mehr ganz so hartnäckig sei, wie vor der Blutung, obgleich dieselbe immer noch hartnäckig genug ist, wie sich wegen der hochgradigen Ectasie denken lässt. Die erste Zeit nach der Blutung war, wie schon gesagt, der Pylorus wieder durchgängig geworden.

Folgende Deutung scheint mir zuzutreffen: Der Patient hatte im Juli 1897 viele Kirschen mit den Steinen verschluckt. Drei von diesen haben sich mit einigen Mispelsteinen in Narbenfalten im Pylorus, mit denen sie auch etwas verwachsen konnten, gefangen, und sind so bis October 1898 festgehalten worden.

Um diese Zeit bildete sich an der Einbettungsstelle der Steine, zum Theil wohl durch Druckusur bedingt, ein neues Ulcus, das dazu führte, dass die Steine frei wurden und in den Fundus zurückfielen. Zu betonen ist, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, dass in diesem Falle die Spülung für das Auftreten der Blutung nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Fälle, in denen Kirschensteine über 15 und andere Fruchtsteine über 12 Monate im Magen gesessen haben, werden gewiss selten sein und ist mir ein Fall von obiger Dauer in der Literatur nicht bekannt. Werner fand 1869 um die Osterzeit 17 Pflaumen- und 920 Kirschensteine in einem dilatirten Magen, welche seit der letzten Kirschen- und Pflaumenzeit, also seit etwa 9 resp. 7 Monaten im Magen verweilt hatten. Dass im Darm sogar über ein Jahr lang Kirschensteine festgehalten wurden, ist durch den bekannten Cruveilhier'schen Fall bewiesen, dem Naunyn am 29. October 1898 im Unterelsässischen Aerzteverein in Strassburg einen zweiten anreihte, indem er Kirschensteine von einem Patienten mit „wahrscheinlich tuberkulöser Darmstrictur" demonstrirte, welcher diese Steine über ein Jahr lang in seinem Darm beherbergt hatte.

2.

Jodnatrium und Jodkalium als Heilmittel bei Blutungen.

Von

Adam Chelmonski,

Primararzt am Hospital zum „Kindlein Jesu" in Warschau.

Die in Folge von Blutungen zuweilen entstehende Lebensgefahr bewirkt es, dass dieselben, wenn sie auch bekanntlich nur als Symptom gelten, häufig an und für sich Gegenstand der Behandlung sein müssen.

Von der Wichtigkeit dieser Erscheinung, sowie (von einem chirurgischen von unserer Machtlosigkeit gegen dieselben Eingriffe abgesehen) zeugt unter Anderem die Zahl der zu verschiedenen Zeiten in solchen Fällen empfohlenen Heilmittel. Da bekanntlich eine sehr starke Blutung sich zuweilen auch ohne irgend welche Intervention stillt, während in anderen Fällen eine Blutstillung trotz aller Bemühungen sich nicht erzielen lässt, so ist hier die Gewinnung eines sicheren Urtheils über den Werth des gegebenen Mittels höchst schwierig. Indessen auch in solchem Falle gestattet es eine vieljährige Erfahrung über die Wirksamkeit oder Erfolglosigkeit eines Heilmittels einen Schluss zu ziehen. Deshalb empfehle ich, ein Mittel zu versuchen, welches ich, soviel es mir scheint, mit Erfolg seit fünf Jahren in manchen Fällen von Blutungen anwende.

Der Fall, der mich zur Verabreichung von Jodiden bei Blutungen veranlasste, war folgender: S. W., 35jährig, leidet seit 10 Jahren an reichlichen Lungenblutungen, die sich mehrmals im Jahre wiederholen: Stellt sich ein Mal eine solche Blutung ein, so wiederholt sich dieselbe täglich während 2—3 Wochen hintereinander. Die von Aerzten angewendeten Mittel helfen wenig oder gar nicht. Die letzte Blutung fand vor drei Tagen statt und seither wiederholt sich dieselbe jeden Tag. Die Untersuchung hat bei dem nicht besonders heruntergekommenen, jedoch blassen, nicht fiebernden Individuum eine fibröse Form der Lungentuberkulose ergeben. Der weitere Befund zeigte Puls gespannt, Radialarterie etwas geschlängelt, ihre Wandungen hart, uneben; das Gleiche lässt sich bezüglich der Art. brachialis, temporalis und femoralis sagen; der zweite Aortenton accentuirt, klangvoll; wegen des Lungenemphysems liess sich über die Herzdimensionen nichts Sicheres sagen.

Die auffallendste Erscheinung, die nicht ohne Einfluss auf die Entstehung von Blutungen sein konnte, war in gegebenem Fall die enorme Steigung des arteriellen Blutdruckes.

Zu den Mitteln, welche den arteriellen Blutdruck herabsetzen, gehören die Jodverbindungen.

Im Jahre 1876 kam Bogolepoff, als er in die Venen von Hunden je 0,18 ccm Jodkali injicirte, zur Ueberzeugung, dass unter dem Einfluss dieses Mittels eine Erweiterung der peripheren Gefässe eintrat und der Blutdruck constant sank. Im Jahre 1889 haben G. Sée und Lapicque ihre Versuche über die Wirkung der Jodverbindungen auf die Circulation veröffentlicht und sich überzeugt, dass sowohl Jodkalium wie Jodnatrium den Blutdruck herabsetzen, jedoch mit dem Unterschiede, dass, während das erste ursprünglich den arteriellen Blutdruck hebt und erst nach 1—2 Stunden herabsetzt, das letzte sofort den Blutdruck herabsetzt. Dasselbe beweisen Huchard und Eloy durch ihre Versuche an Kaninchen: 0,5 Jodkali auf 1 kg Körpergewicht setzt den Blutdruck um 10—19, ja selbst bis 41 mm Hg [1]) herab.

Angesichts der Indication, welche in gegebenem Falle vorlag, den Blutdruck herabzusetzen, verordnete ich dem Patienten Jodnatrium in Dosen von 0,2 zwei Mal täglich. Schon nach dem ersten Löffel des

1) Siehe Literat.: Real-Encyclopädie. II. Aufl. Bd. X. Seite 276 und J. G. Edgreen, Die Arteriosclerose 1898. Seite 276, 277.

Mittels verminderte sich das Blutspeien bedeutend, um nach dem zweiten vollständig zu verschwinden. Nach einem Jahre stellte sich von Neuem eine Blutung ein, die, mit Jodnatrium behandelt, sich rasch verminderte und nach zweitägiger Behandlung gänzlich verschwand, was beim Patienten etwas Ungewöhnliches war.

Um die Indicationen und die Wirkung der Jodide bei Blutungen klarzulegen, sei es mir gestattet, noch einen Fall von Blutung zu citiren, den ich Anfangs dieses Jahres beobachtet habe. Der Fall betraf die 39jährige M. R., die über 5 Monate dauernde abundante Nasenblutungen klagte, welche so hartnäckig waren, dass trotz systematischerloaler (mit pharmaceutischen Mitteln und Cauterisation) und allgemeiner Behandlung (Hydrotherapie, Styptica u. s. w.) die Patientin ohne Wattetampon in der Nase sich nicht helfen konnte. Die Untersuchung hat festgestellt: guter Körperbau, Haut und Schleimhäute blass, leichte Schwellung um die Malleolen, Milztumor, Puls hart, gespannt; geringe Dämpfung über Manubrium sterni, Pulsation der Halsarterien, anstatt Töne im oberen Abschnitte des Sternum auftretende Geräusche, Differenz in der Pulsstärke der beiden Radialarterien (links kleiner als rechts), schliesslich geringe Vergrösserung der Herzdämpfung in der Längsdimension. Auf Grund dieser objectiven Thatsachen bot die Diagnose eines Aortenaneurysmas keine Schwierigkeiten. Angesichts der auf eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes hinweisenden Momente wurde Jodkali zu 0,3 2 Mal täglich verordnet. Nach Darreichung dieses Mittels hörten die Nasenblutungen sehr rasch (schon nach 2 Gaben vollständig) auf, und obgleich die Patientin dieses Mittel nur eine Woche lang gebrauchte, wiederholte sich die Blutung während 2 Monaten nicht mehr. Nach Ablauf dieser Zeit stellte sich die Blutung vor Eintritt der Menses aus beiden Nasenöffnungen von Neuem ein, um auch diesmal nach dem Gebrauch von einigen Esslöffeln Jodnatriumlösung vollständig zu verschwinden.

Es sei mir fern, die Aufmerksamkeit der Leser in Anspruch zu nehmen durch Aufzählung von gewöhnlichen Fällen von Blutungen aus den Respirationsorganen, aus der Nase, dem Darm u. s. w., Blutungen, bei denen der gesteigerte arterielle Blutdruck als Indication zur Darreichung von Jodnatrium oder Jodkalium diente und wo diese Mittel, soviel ich beurtheilen kann, von einem Erfolge gekrönt waren. Ich weiss nur zu gut, dass selbst die reichlichste Casuistik in solchen Fällen eine Zufälligkeit nicht ausschliessen kann: es wird stets ein Zweifel entstehen, ob die Blutung von sich selbst oder unter dem Einfluss des verordneten Mittels verschwand. Ich will also nur im Allgemeinen behaupten, dass, wenn wir bei Blutungen Jodnatrium oder Jodkalium in solchen Fällen, in denen der arterielle Blutdruck erhöht ist, verabreichen, so 1) irgend welche schlimme Folgezustände nicht zu bemerken sind und 2) die Blutungen nach Darreichung des gegebenen Mittels rasch verschwinden. Als Indication für die Darreichung von Jodiden bei Blutungen muss die Steigerung des arteriellen Blutdruckes betrachtet werden.

Das, was gesagt wurde, bezieht sich sowohl auf das Jodnatrium, wie auf das Jodkalium. Mit Rücksicht jedoch auf die oben erwähnten Versuche von G. Sée und Lapicque scheint das Jodnatrium sich mehr

zu diesem Zwecke zu eignen. Die besprochenen Mittel habe ich in kleine oder mittelgrossen Dosen gewöhnlich zu 0,2 zuweilen zu 0,3 zweimal täglich in einem halben Glase Milch angewendet.

Was die Originalität des Gedankes, Jodverbindungen zur Behandlung von Blutungen anzuwenden, anbetrifft, so ist die Darreichung von Jodkali und Jodnatrium von jeher als Resorbentia bei Hirnblutungen bekannt. Nach dem, was oben über den Einfluss von Jodiden auf den Blutdruck behauptet wurde, sind dieselben indessen auch in diesem Falle als Mittel zu betrachten, welche neue Blutergüsse verhüten, indem sie den Blutdruck herabsetzen, was viel wahrscheinlicher wäre, als sie für Resorption-befördernde Mittel zu betrachten. Zum Schluss möchte ich noch der den meinigen analogen Beobachtungen von L. Fick (La semaine médicale 1898 Nr. 14) erwähnen, der bei Blutungen aus den Respirationswegen Nitroglycerin, wie er behauptet, mit Erfolg gereicht hat, das bekanntlich rücksichtlich der Einwirkung auf das Gefässsystem den Jodiden nahesteht.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.

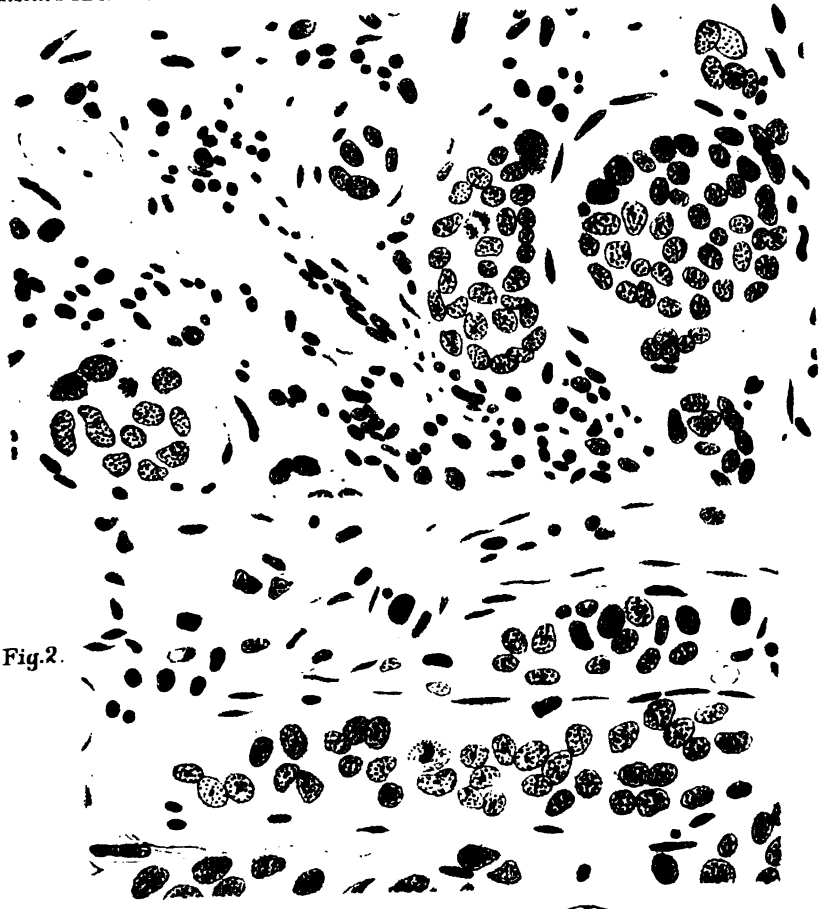


Fig. 2.

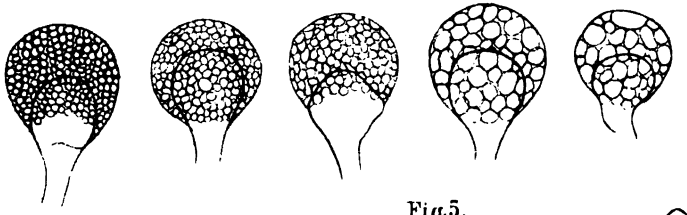


Fig. 3.

Fig. 4.

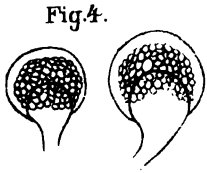


Fig. 5.

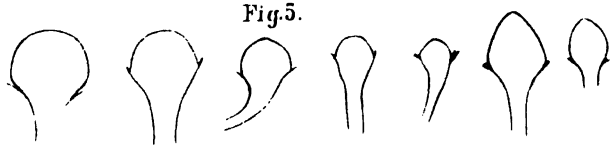


Fig. 6.

Verl. v. F. C. W. Vogel in Leipzig.

Lith. Anst. v. F. A. Brockh. Leipzig.

Fig. 1.

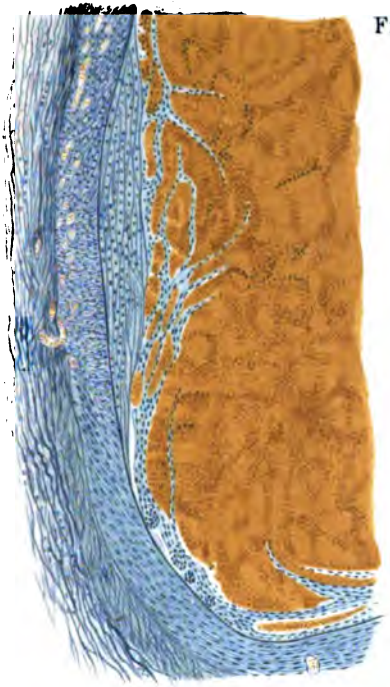


Fig. 5.

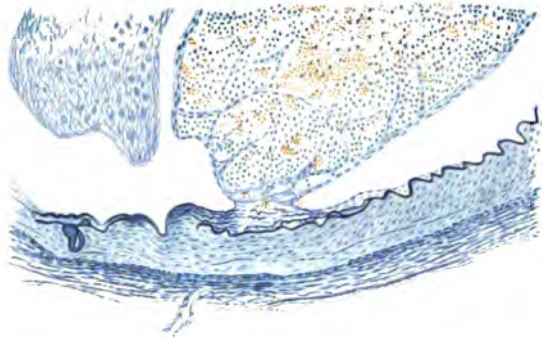


Fig. 3.

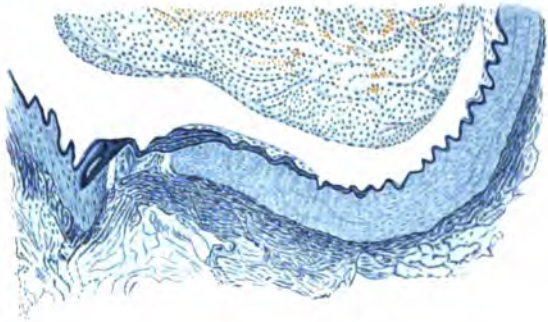


Fig. 4.

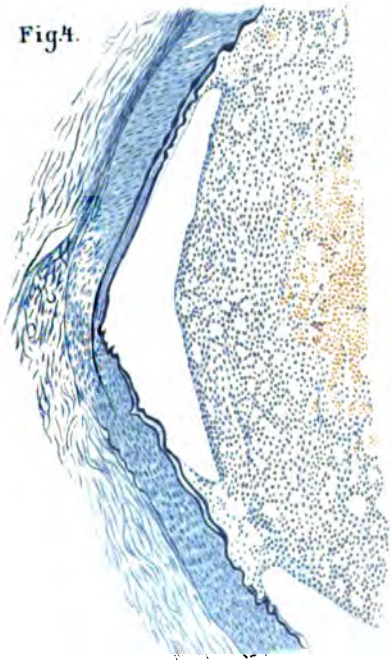
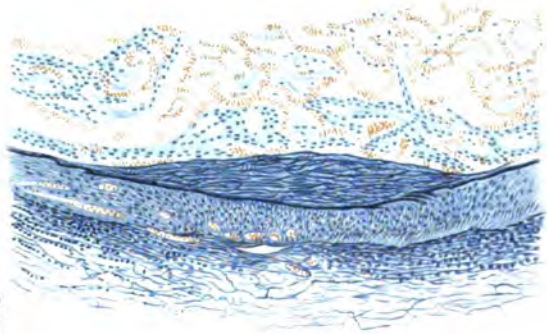
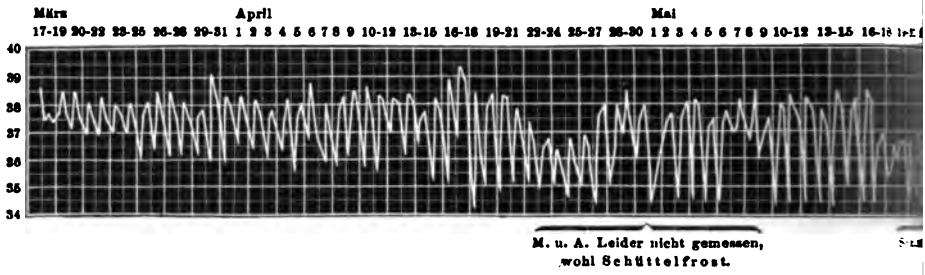


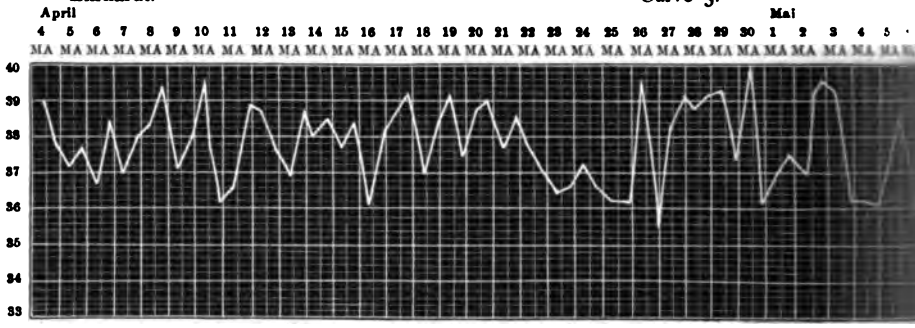
Fig. 2.



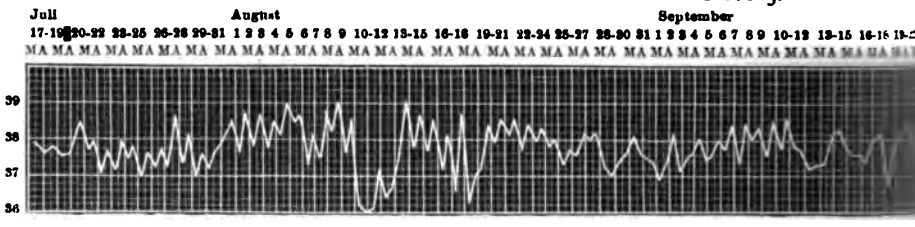
Curve 2.



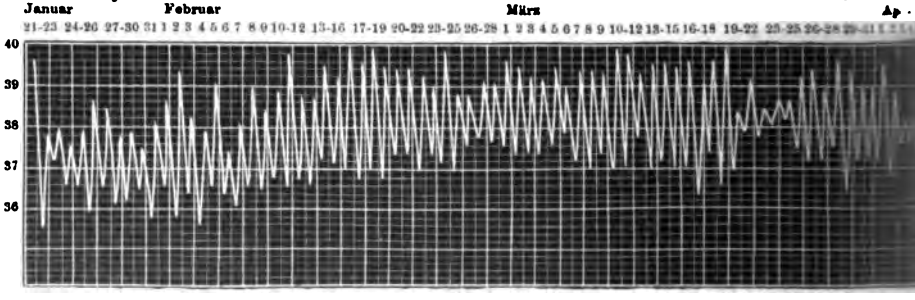
Ehrhardt. Curve 3.



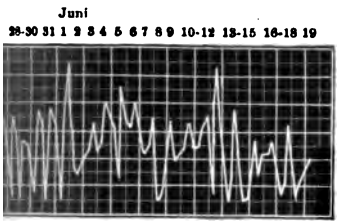
Müller. Curve 5.



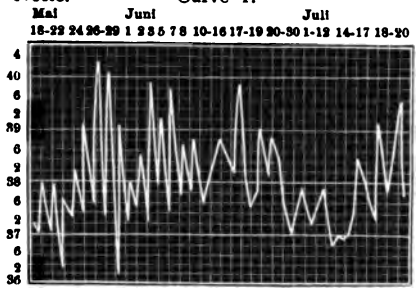
Frl. Justine E. Curve 6.

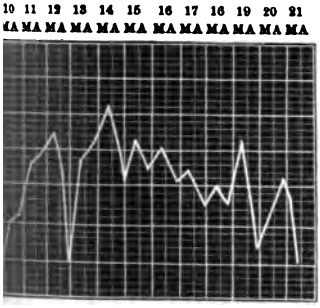


Nolte. Curve 1.

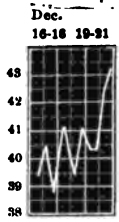


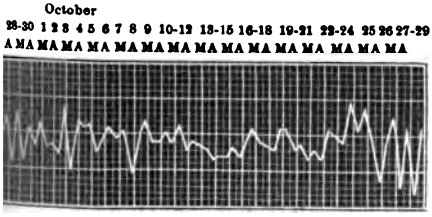
Regelmässige Messungen bis zu dem am 27. Juni erfolgten Tode fehlen. Es bestand aber Fieber.

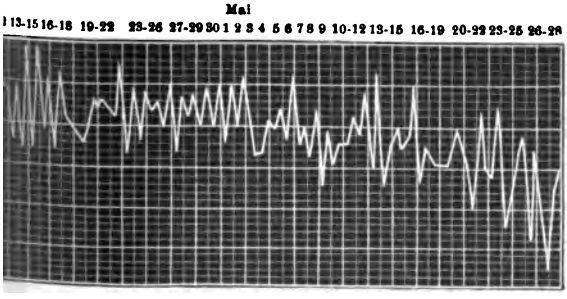




Krüger. Curve 4.







el in Leipzig.

Druck von August Pries in Leipzig.

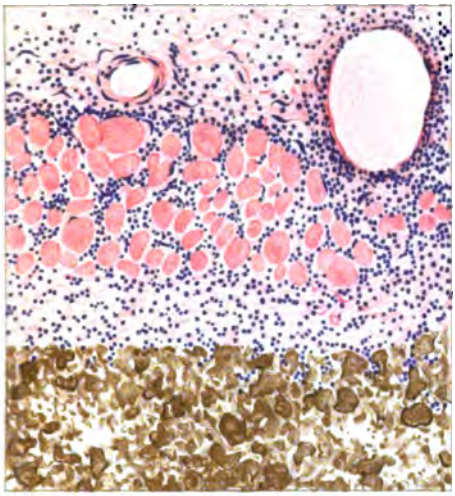


Fig. 1.

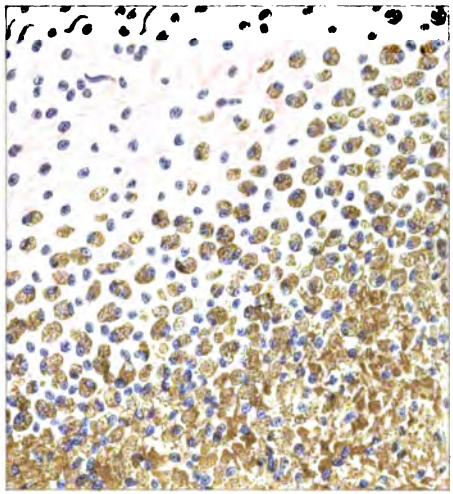


Fig. 2.

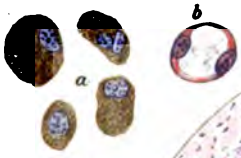


Fig. 6.

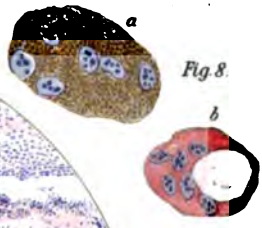


Fig. 8.

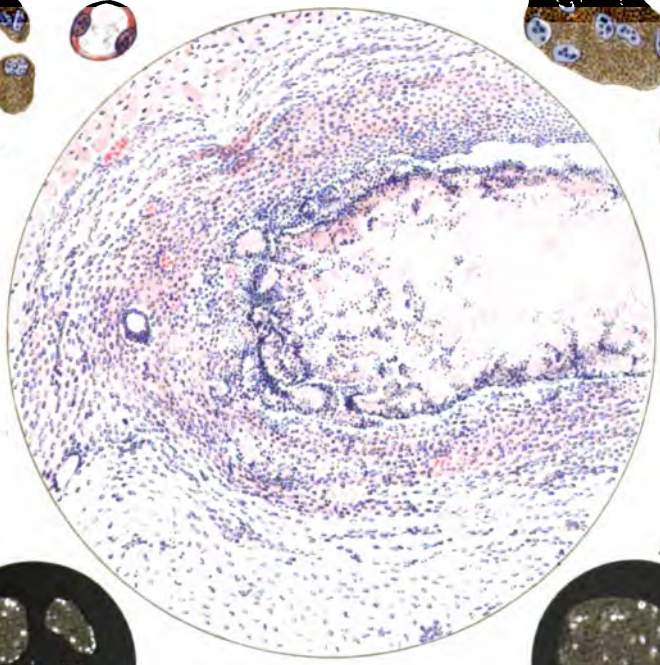


Fig. 5.

Fig. 7.

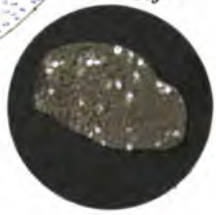


Fig. 9.

Freudweiler. A. Kirchner gez. K. u. k. Hoflithographie A. Haase Prag

Verlag von **F.C.W.Vogel** in Leipzig

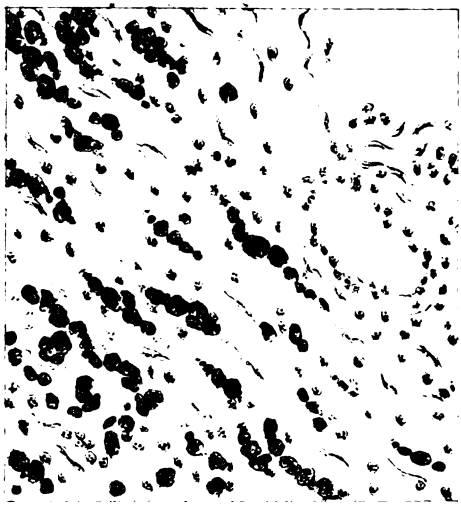


Fig. 3.

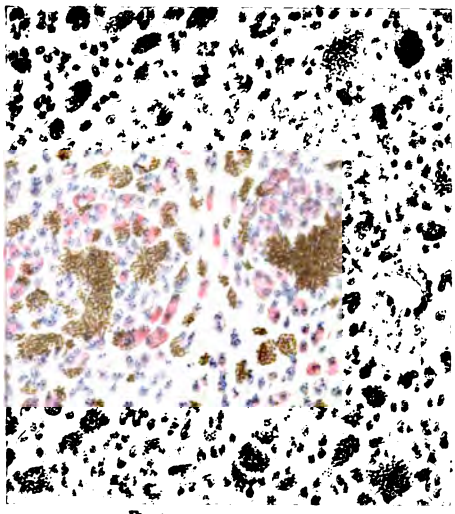


Fig. 4.

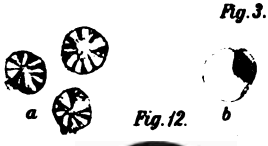


Fig. 12.

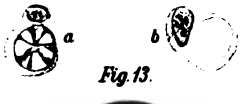
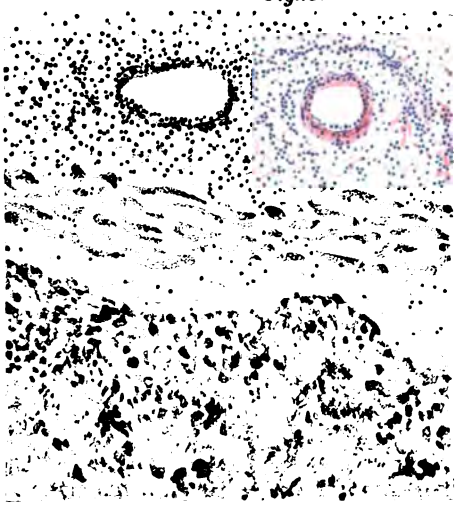


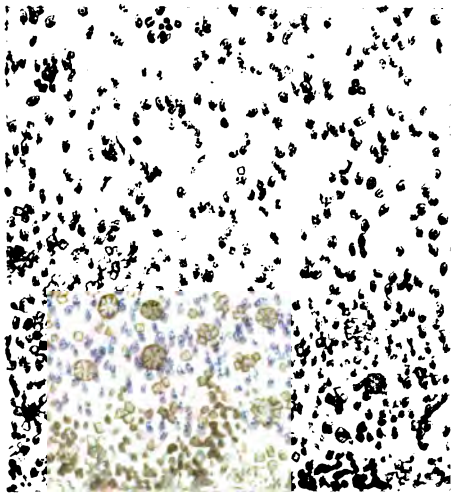
Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 10.

Fig. 11.





Freudweiler. A. Kirchner gez. K. u. k. Hofphotographie A. Haase Prag

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

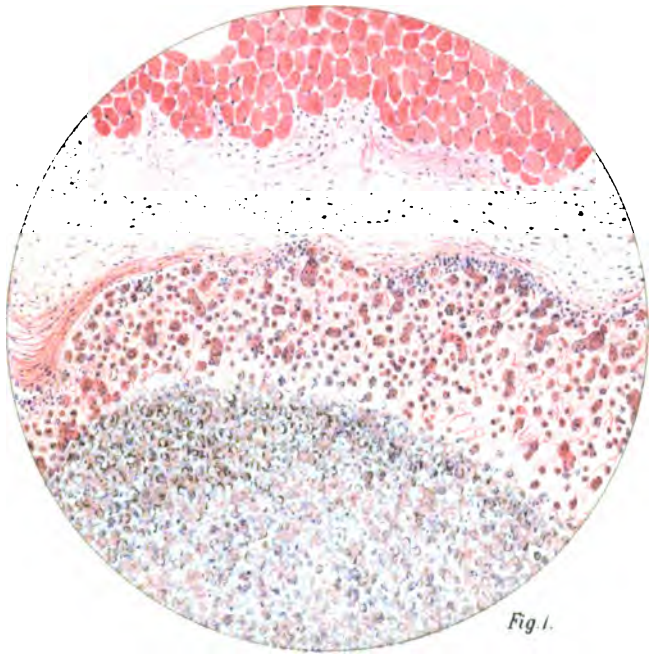


Fig. 1.

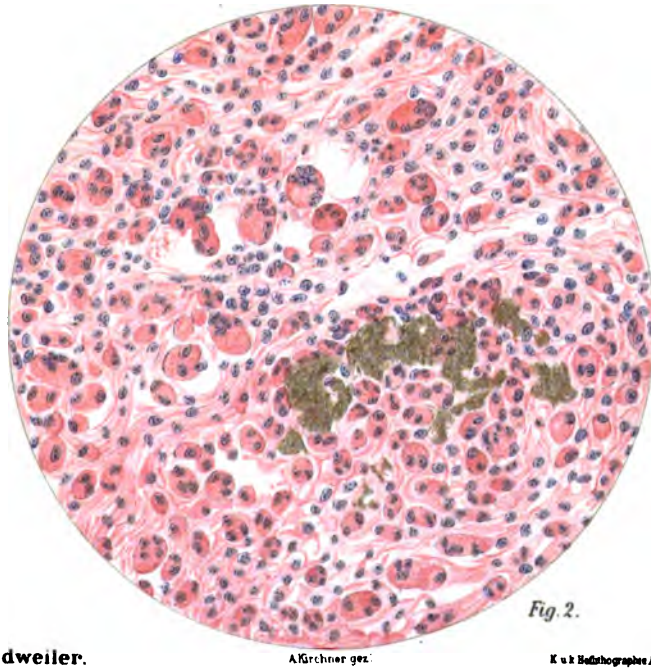


Fig. 2.

Freudweiler. A. Kirchner gez. K. u. k. Hoflithographie A. Haase Prag

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig.

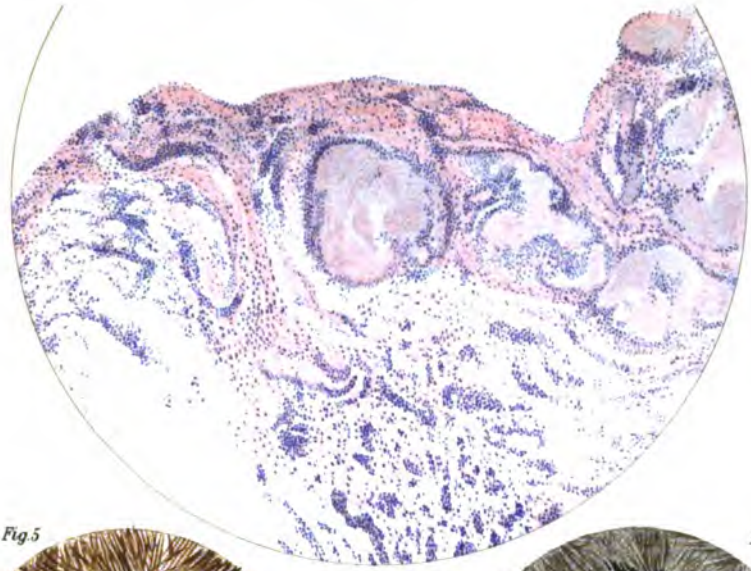
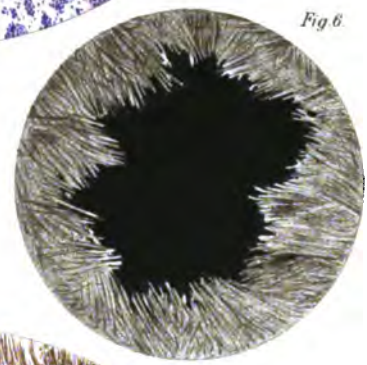


Fig. 3.

Fig. 5

Fig. 6



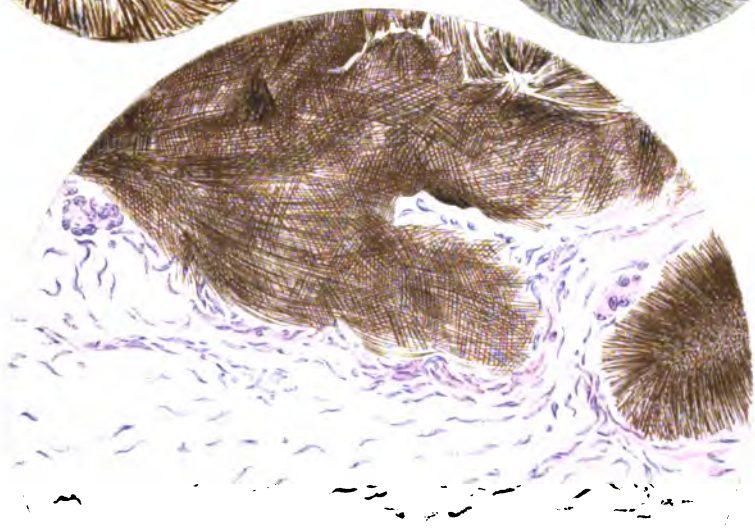


Fig. 4.

Freudweiler. A. Kirchner ges. K. u. k. Hoflithographie A. Haase Prag

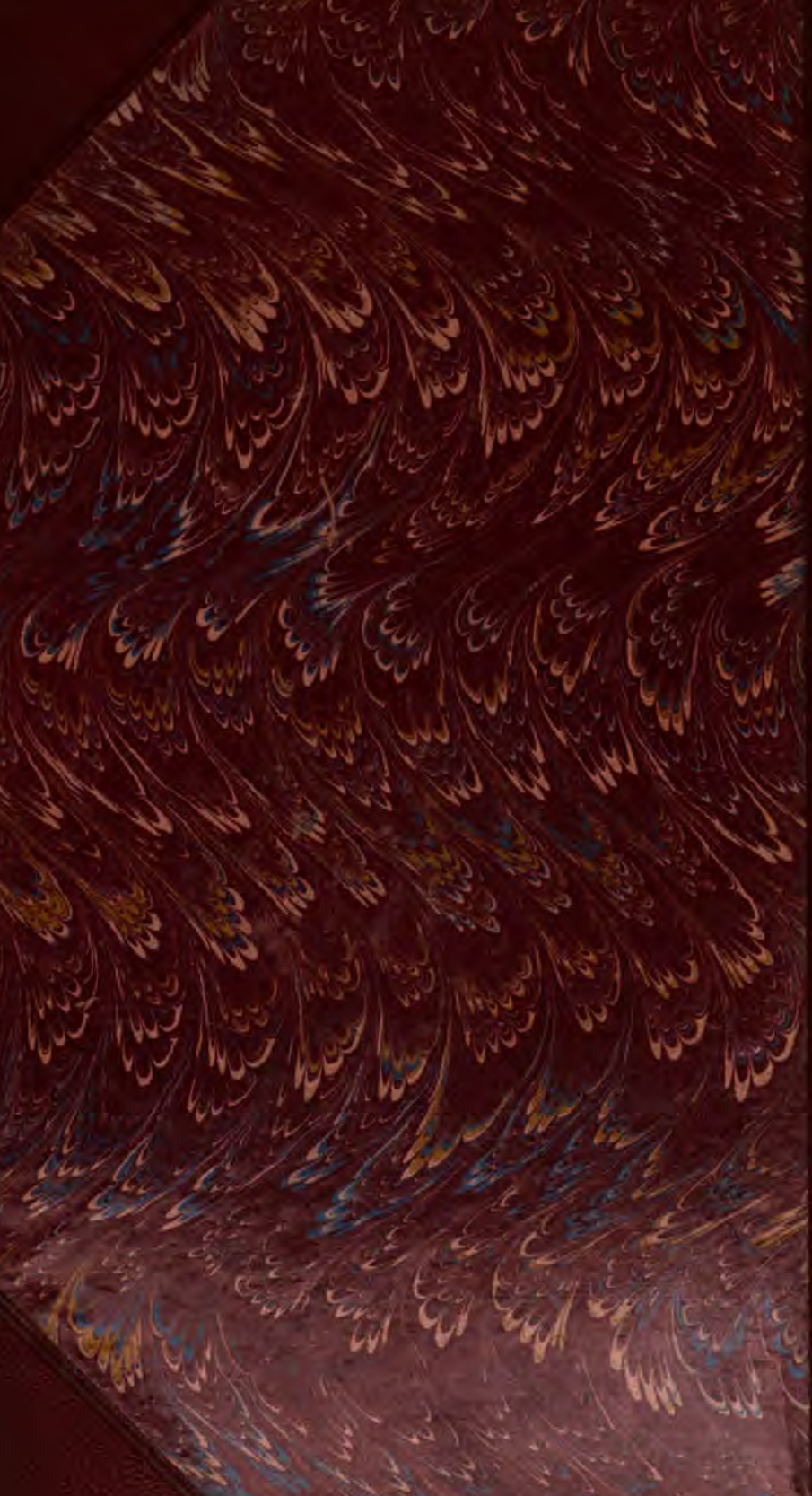
Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig

FOR REFERENCE

NOT TO BE TAKEN FROM THE ROOM

BRODART CAT. NO. 23 012 PRINTED IN U.S.A.

v.63 1899	Deutsches Archiv für klinische Medizin.	8931

8931

Universit[illegible]nd Hospitals